

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

**EFFECTOS DE ESTABILIDAD POR INFLUENCIA DE ALCALINIDAD EN
ENVASES DE VIDRIO TIPO III EN LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
LÍQUIDOS ORALES, NACIONALES ELABORADOS POR PERUVIAN GLAS,
CHEIRL, ECOGLAS Y EXTRANJEROS CHINA Y COLOMBIA**

Tesis para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO Y BIOQUÍMICO

TESISTAS: Bach. PORRAS CHINCHAY, Leticia Isabel

Bach. SOTO GARCILAZO, Adriana María Jesús

Asesor: Mg. QF. JOHN ELOY PONCE PARDO

LIMA - PERÚ

2018

ÍNDICE

Dedicatoria	
Agradecimiento	
Índice de Tablas	
Índice De Figuras	
Resumen	
Abstract	
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.1 Descripción de la Realidad del Problema.....	2
1.2 Formulación del Problema	3
1.3 Objetivos de la investigación.....	4
1.3.1 Objetivo General.....	4
1.3.2 Objetivos Específicos.....	4
1.4 Justificación	5
1.5 Limitaciones de la investigación.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Estado del Arte.....	8
2.2 Antecedentes	10
2.3 Bases teóricas y/o legales	12
2.3.1 Bases Teóricas	12
2.3.2 Bases legales.....	43
2.4 Formulación de la hipótesis	44
2.5 Definición de términos básicos.....	44
3.1 Tipo y diseño de investigación	46
3.2 Población y muestra.....	47
3.3 Equipos, materiales y reactivos.....	53
3.4 Procedimiento experimental.....	54
CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	57
4.1 Resultados	57
4.2. Discusiones	64

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	67
5.1 Conclusiones.....	67
5.2 Recomendaciones	67
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

DEDICATORIA

A Dios, por haberme permitido llegar a este punto del término de mi carrera profesional, dándome salud.

A mis padres, quienes fueron un motor muy importante y darme el apoyo que necesite en todo momento y sus consejos para seguir adelante.

A mi esposo Saúl, por apoyarme en mis proyectos y estar siempre a mi lado dándome el aliento para continuar.

A mis hermanos, por darme un buen ejemplo a seguir y ayudarme siempre.

A mis hermosos sobrinos Alejandro, Lucero, Jazmín y Saori por esas sonrisas que motivan.

Leticia

A Dios, por haberme dado la vida, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente; por su infinito amor.

A mi madre Rebeca, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos a lo largo de mi vida personal y profesional que me han permitido ser una persona de bien.

A mi amado hijo Gonzalo Matías por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un mejor futuro.

A mis familiares:

A mis hermanos Lizbeth, Álvaro y Mayra; a mis abuelitos, a mis tías, a mis primos, a mis sobrinos; por estar siempre a mi lado, por apoyarme en todo; los quiero mucho.

Adriana

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica, por la enseñanza y brindarnos conocimientos para poder formarnos como Químicos Farmacéuticos.

A nuestro asesor el Mg. John Ponce, por su orientación y tiempo hasta la culminación del proyecto, por sus enseñanzas, ejemplos, tiempo y correcciones.

A la Universidad San Martín de Porres Facultad de Medicina, por permitirnos realizar nuestro procedimiento experimental en su laboratorio y brindarnos los equipos, materiales y reactivos que necesitábamos. Al personal de la Universidad por apoyarnos.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01 : composición de algunos tipos de vidrio de silicoborato.....	30
Tabla 02: selección de frascos fábrica cheirl.....	48
Tabla 03: selección de frascos fábrica peruvian glas.....	49
Tabla 04: selección de frascos fábrica ecoglass.....	50
Tabla 05: consolidado de tamaño de muestra fábrica nacional.....	51
Tabla 06: selección de frascos de fábrica de china.....	51
Tabla 07: selección de frascos de fábrica extranjera de colombia.....	52
Tabla 08: consolidado por de tamaño de muestra fábrica extranjera.....	52
Tabla 09: valoracion según el consumo de H_2SO_4 fábrica nacional.....	57
Tabla 10: valoración según el consumo de H_2SO_4	58
Tabla 11: promedio de alcalinidad por muestra nacional y extranjero.....	58
Tabla 12: promedio de alcalinidad por fábrica nacional.....	59
Tabla 13: promedio de alcalinidad por fábrica extranjera.....	59
Tabla 14: redondeo de promedio de alcalinidad de fábrica nacional y extranjero.....	60
Tabla 15: límite de confiabilidad en la fábrica CHEIRL.....	61
Tabla 16: limite de confiabilidad en fábrica Peruvian Glas.....	62
Tabla 17: límite de confiabilidad de la empresa Ecoglas.....	63
Tabla 18: límite de confiabilidad de fábricas extranjeras.....	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig 01: Adsorción de la molécula de aguas sobre la superficie del vidrio.....	19
Fig 02: Variación de la cantidad de SiO ₂ extraída apartir de sílice.....	23
Fig 03: Logaritmo de viscosidad frente a temperatura para la sílice fundida....	26
Fig 04: Promedio de alcalinidad fábricas nacionales y extranjeras.....	60
Fig 05: Promedio de alcalinidad en frascos de la fábrica (CHEIRL).....	61
Fig 06: Promedio de alcalinidad en frascos de fábrica peruvian glas.....	62
Fig 07: Promedio de alcalinidad en frascos a la fábrica eco glaas.....	63
Fig 08: Promedio de alcalinidad en frascos de la fábrica extranjeras.....	64
Fig 09: Vestimenta de protección	74
Fig 10: Pesado de frascos.....	74
Fig 11: Triturar los frascos en mortero de acero.....	75
Fig 12: Tamizar el vidrio molido.....	75
Fig 13: Quitar las partículas de fierro con un imán.....	76
Fig 14: Producto para titular.....	76
Fig 15: Preparación del rojo de metilo.....	77
Fig. 16: Titulación con 0.02N H ₂ SO ₄	77

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como propósito fundamental determinar cual es el nivel de alcalinidad del vidrio pulverizado mediante la prueba hidrolítica. Se realizó las pruebas y ensayos vigentes según la USP y las NTP; para poder obtener resultados verídicos y reales , estos procedimientos se realizaron en la Universidad San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, se trituró los frascos de vidrio de cada procedencia y se paso por tamices N° 20, 40 y 50 ,se eliminó las partículas de hierro, se lavó el vidrio molido con acetona por 6 veces, se llevó a la estufa para eliminar por completo la acetona se llevó a la autoclave las muestras junto con el blanco. Se decantó y se lavó 4 veces con agua destilada y a esta agua se le agrega 5 gotas de rojo de metilo se tituló con 0.02N de H_2SO_4 , restando el blanco, se obtiene el resultado de alcalinidad que se encuentra dentro de los parámetros normales, siendo los frascos de procedencia China con menor porcentaje

Palabras clave: Alcalinidad, Resistencia química, vítrea, USP, Norma Tecnica Peruana (NTP)

ABSTRACT

The main purpose of this research work is to determine the level of alkalinity of the pulverized glass by means of its hydrolytic test. The current tests and tests were carried out according to the USP and the NTP; In order to obtain true and real results, these procedures were carried out at the San Martín de Porres University, Faculty of Human Medicine, the glass bottles of each provenance were crushed and passed through sieves No. 20, 40 and 50, the particles were eliminated iron, washed the glass with acetone for 6 times, took it to the stove to completely remove the acetone, the samples were taken to the autoclave together with the white. It is decanted and washed 4 times with distilled water and 5 drops of methyl red are added to that water and it is titrated with 0.02N of H_2SO_4 , subtracting the white, the result of alkalinity was obtained, which is within the normal parameters, being the jars of origin China with lower percentage

Keywords: Alkalinity, Chemical resistance, vitreous, USP, Peruvian Technical Standard (NTP)

INTRODUCCIÓN

Desde la primera etapa del desarrollo de un medicamento, los laboratorios farmacéuticos realizan diferentes ensayos para conocer las características y comportamiento que tendrá el fármaco y, de este modo, seleccionar cuál es la forma farmacéutica, vía de administración y dosis más adecuadas para el mismo. Estos estudios tienen una importancia fundamental en el diseño del envase, especialmente del envase inmediato que se encuentra en contacto directo con el medicamento, debido a su influencia en el mantenimiento de las condiciones adecuadas de conservación y administración. Por tanto, se debe considerar el envase como una parte esencial del medicamento.

El conjunto de operaciones llevadas a cabo una vez que el medicamento ha sido fabricado, permite asegurar la correcta conservación del producto farmacéutico en condiciones óptimas de calidad, seguridad y eficacia. El envase cumple un papel fundamental en los medicamentos, ya que proporciona protección frente a los posibles riesgos que le pueden afectar, salvaguardando de este modo su estabilidad.

En la actualidad para evaluar la calidad de los envases de vidrio en la industria farmacéutica, se cuenta con un amplio número de ensayos reportados en diferentes publicaciones internacionales y normas oficiales propias de cada país. En el presente trabajo hemos realizado la prueba de vidrio pulverizado para determinar si cumplen con las normas establecidas en nuestro país.

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad del Problema.

En nuestro país existe una importante producción de diversos tipos de envases y empaques para la industria farmacéutica, entre ellos los frascos de vidrio y ampollas. Gracias al crecimiento sostenido que ha experimentado tanto la industria farmacéutica se ha incrementado la demanda de estos productos en el mercado peruano y conllevan a la supervisión estandarizada que se le deben realizar a los envases o recipientes que irán en los productos terapéuticos para el paciente.

El presente proyecto de investigación farmacéutica, se realizó la revisión de los envases de vidrio que son usados para envasar los jarabes líquidos orales para ello se tomarán tres fábricas nacionales que son las más conocidas y son las que tienen mayor distribución en la industria farmacéutica peruana. Y estas son:

Peruvian Glas SAC, esta es una empresa ubicada en Los Olivos que se encuentra en actividad desde el año 2009, se dedica exclusivamente a la fabricación de frascos de vidrio ámbar para la industria farmacéutica.

Ecoglas del Perú, es una empresa ubicada en San Juan de Lurigancho, esta empresa se encuentra en actividad desde el 2011, se dedica a la fabricación de envases de vidrio transparente y ámbar para la industria farmacéutica y adornos a base de vidrio.

Comercial Huancas EIRL (CHEIRL), es una empresa ubicada en el Callao, que se encuentra en el mercado desde el año 1990, esta empresa distribuye y comercializa frascos de vidrio ámbar y transparente, para uso farmacéutico y uso doméstico (botellas y vasos).

Estas fábricas han ido creciendo paulatinamente, cubriendo las necesidades de grandes industrias nacionales, fomentando el desarrollo del sector de la pequeña y mediana industria y con el tiempo han ido mejorando sus productos

para satisfacción de sus clientes y de esa manera garantizar la efectividad del medicamento que contienen.

El vidrio es utilizado como envase primario para las especialidades líquidas orales. Estos envases tienen que cumplir especificaciones que se encuentran plasmados en las normas técnicas peruanas (NTP), bajo reglas regulatorias controladas por la Dirección General de medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) y la USP. Estos envases al estar en contacto directo con los medicamentos deben encontrarse en óptimas condiciones, para poder ser llevados a los pacientes contribuyendo con su salud.

Como contribución a los pacientes, se determinará el grado de resistencia hidrolítica realizando la prueba de grano del vidrio pulverizado, que son utilizadas en las fábricas de los envases de vidrio como cumplimiento de las normas establecidas y exigencias de los clientes que son las industrias farmacéuticas.

Se realizará una evaluación de los envases de vidrio nacional y extranjero realizando los ensayos en vidrio pulverizado.

Las industrias farmacéuticas utilizan el vidrio tipo III para realizar el envasado líquido oral, con la realización del presente proyecto se busca contribuir a la salud de las personas, con el mejoramiento de la calidad de los medicamentos líquidos de uso oral que se encuentran en los envases.

1.2 Formulación del Problema

1.2.1 Problema General

¿Cuáles son los efectos en la estabilidad por influencia de alcalinidad de envases de vidrio tipo III en los productos farmacéuticos nacionales elaborados por Peruvian Glas, CHEIRL y Ecoglas; y los extranjeros elaborados por China y Colombia?

1.2.2 Problemas Específicos

1.- ¿Existirá diferencias de alcalinidad entre los envases de vidrio tipo III utilizados en la industria nacional elaborados por Peruvian Glas, CHEIRL y Ecoglas; y los extranjeros elaborados por China y Colombia?

2. ¿Existirán envases de vidrio tipo III utilizados en la industria farmacéutica que no cumplan con los controles físicos y químicos establecidos en la normativa vigente?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo General

Determinar los efectos en la estabilidad por influencia de alcalinidad de envases de vidrio tipo III en los productos farmacéuticos nacionales elaborados por Peruvian Glas, CHEIRL y Ecoglas; y los extranjeros elaborados por China y Colombia

1.3.2 Objetivos Específicos

1.- Determinar diferencias de alcalinidad entre los envases de vidrio tipo III utilizados en la industria nacional elaborada por Peruvian Glas, CHEIRL y Ecoglas; y los extranjeros elaborados por China y Colombia

2.- Determinar envases de vidrio tipo III utilizados en la industria farmacéutica que no cumplan con los controles físicos y químicos establecidos en la normativa vigente

1.4 Justificación

De manera general las empresas consideran de suma importancia contar con sistemas que demuestren que el producto o servicio final que ofrecen es de calidad. Esto cobra mayor relevancia aún en la industria farmacéutica, donde los productos medicamentosos que no cuenten con los estándares de calidad adecuados pueden tener consecuencias que afecten o perjudiquen al paciente.

En razón a esta condición, en los últimos años ha tomado fuerza el concepto de aseguramiento de la calidad, que se refiere precisamente a demostrar que lo que declara calidad, efectivamente la posea. Una de las prácticas que se menciona en la Norma Técnica Peruana para desarrollar estos procesos de calidad en la industria farmacéutica es a través de la validación, herramienta que nos da la certeza de tener un proceso más eficiente y con menor ocurrencia de reprocesos y pérdidas. La validación es, por lo tanto, un procedimiento claramente diseñado para establecer en forma documentada que un sistema, un equipo, un proceso de producción o una metodología analítica de control de un producto cumplen con los parámetros de calidad especificadas.

El envase, como recipiente en el cual se encuentra contenido un producto, proporciona protección e impide su alteración. Aunque anteriormente los envases estaban considerados como simples contenedores con función protectora, actualmente el concepto es más amplio y se consideran de especial importancia. Así pues, a todo envase se le pide que cumpla con los requisitos de calidad del material que lo conforma, para que se mantenga en las mejores condiciones y sea estable durante toda su vida útil, debiendo, por tanto, ser compatibles envase y producto para que no se presenten alteraciones del medicamento ni tampoco pérdida de calidad ni deterioro del propio envase. Que sea adecuado para el uso al que se destine, en cuanto a dimensiones, espesor, resistencia, y que su forma permita un cómodo manejo.

Asimismo, debe tener facilidad de apertura y cierre, así como permitir que se pueda realizar el vertido de contenido de manera adecuada. Igualmente, importante es la protección del medio ambiente. Es por ello que se emplean

materiales poco contaminantes en su composición, y que, en consecuencia, tendrán un menor impacto ecológico. En la actualidad, para evaluar la calidad de los envases y materiales, se deben tomar en consideración los distintos ensayos incluidos en las normas oficiales, y también en las publicaciones internacionales, que permiten asegurar su calidad sanitaria, así como el cumplimiento de los estándares exigidos legalmente.

La industria farmacéutica y la industria del vidrio vienen trabajando hace muchos años, debido a la gran demanda de los medicamentos líquidos orales.

Según nuestras normas USP y NTP los envases de vidrio utilizados para la fabricación de las soluciones orales son los envases tipo III. Se necesita determinar si las empresas que le distribuyen estos frascos a las industrias farmacéuticas manejan esta información y si la trabajan.

Mediante la prueba de vidrio pulverizado, se determinará la resistencia alcalina del vidrio y podría causar inestabilidad con el componente químico del medicamento en un periodo de tiempo menor a la del vencimiento. De esta manera también se podría comparar con los envases que se usan en la industria farmacéutica nacional y extranjera.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar el control de calidad, para dar una mayor confiabilidad a los pacientes, que los medicamentos que están siendo consumidos se encuentran en óptimas condiciones según los parámetros de calidad descritos en la USP, de esta manera las fábricas contribuyen con la salud.

En este sentido la investigación tiene como propósito evaluar la calidad de frascos que son enviados a las industrias farmacéuticas y las que son envasados con medicamentos para el uso de farmacoterapia.

1.5 Limitaciones de la investigación

- Es importante indicar que para llevar a cabo este estudio se requiere de disponer de un laboratorio con el equipamiento de materiales con vidrios necesario y reactivos; en el marco de la disponibilidad del tiempo para poder

trabajar dentro de las instalaciones, esta limitación de algunos insumos y materiales que se necesitan para realizar parte del procedimiento experimental como la trituración con el mortero de acero inoxidable y poder tamizar el vidrio pulverizado según la NTP conduce a limitaciones muy significativas.

La gran mayoría de las fábricas de vidrio en el Perú, hacen ventas en volúmenes grandes como a partir de millares o compra de envases al por mayor.

El H_2SO_4 es un reactivo, que no es de venta libre en Lima metropolitana, ya que deben disponerse o tener un permiso especial por la SUNAT, para el uso y su traslado en medios de transporte que debe estar acondicionado en buenas prácticas de transporte y con el permiso correspondiente de este compuesto químico por tratarse de un Insumo Químico Controlado.

Los horarios laborales dentro de la facultad eran continuos y no nos permitían reunirnos con frecuencia para poder terminar en forma sistemática cada parte operativa de las muestras.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Estado del Arte

La aparición de los primeros objetos de vidrios obtenidos artificialmente no ha podido situarse geográfica ni cronológicamente. El descubrimiento del fuego le dió al hombre acceso a las altas temperaturas y de reflexiones de como puede desarrollar la: alfarería, la metalurgia y la vidriería.

Algunos autores suponen que el vidrio fue descubierto por los primeros fundidores de metal, probablemente al tratar los minerales de cobre, ya que en su obtención se separan desechos vítreos opacos y coloreados. En cualquier caso el vidrio surgió como un producto secundario. ⁽¹⁾

Dentro de un amplio margen de imprecisiones puede asegurarse que el vidrio nació en la región conocida como Media Luna Fértil, que abarca todo el territorio comprendido entre los ríos Tigris y Eufrates y se extendía en la tierra de Canaán o costa mediterránea de Siria en el Golfo Pérsico y este acontecimiento tuvo lugar entre finales del período Neolítico y los comienzos de la Edad de Bronce, coincidiendo con el inicio de la metalurgia. ⁽¹⁾

Dioscórides, nacido en el siglo I, publicó su célebre *Materia Médica* en cinco libros donde se estudian los medicamentos y los venenos. Aconseja que las semillas se conserven en papel, las flores en cajas de madera y los productos húmedos más alterables, en recipientes de metal, cristal, cuerno o loza. Así se conservaron los medicamentos en las farmacias durante 1.500 años (Esteve de Sagrera y González Núñez, 2005).

Como envase, el vidrio es junto a la cerámica el material más antiguo y más utilizado por el hombre para la conservación y el almacenamiento de sus productos; desde el principio de la civilización ha servido como envase para vinos, aceites, perfumes y medicamentos. Se han hallado restos de vidrio en zonas de Asia Menor, Mesopotamia y del antiguo Egipto que datan de unos 5.000 años a.C. y que, según parece, no eran más que restos de esmaltes que se usaban para decorar objetos de cerámica. Los primeros objetos compuestos

íntegramente en vidrio que se han encontrado datan del 2.100 a.C., con los que se empleaba una técnica similar a la de la cerámica: el moldeado.

La razón por la que los antiguos podían fabricar fácilmente el vidrio residía en que tenían en abundancia los materiales que necesitaban para su elaboración (caliza, carbonato sódico y sílice o arena). Fueron los egipcios los que impulsarían en mayor medida el uso del vidrio como material decorativo y de uso doméstico, la primera fábrica de la que hay referencias históricas, es en el 1.500 a.C, en Egipto. “A principios del siglo XX se pasa de la fabricación de envases de vidrio de forma artesanal a la fabricación automática y producción en serie. La Farmacia árabe empleó albarelos para conservar los medicamentos y adornar sus boticas, el recipiente de cerámica específicamente farmacéutico; era frecuente que fueran vidriados debido al dominio de esa técnica que ofrecía unos resultados muy de su agrado.”⁽²⁾

Durante el siglo XIX se desarrolla de forma imparable el proceso de industrialización del medicamento; a finales de ese siglo, los medicamentos manufacturados pasaron a denominarse "especialidades farmacéuticas" y no tardó en aparecer en todo el mundo una regulación que normalizaría su obtención industrial y su puesta en el mercado. En España, por Real Decreto del 6 de marzo de 1919, se aprobaba el primer Reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas; la propia definición de especialidad farmacéutica hacía referencia al material de acondicionamiento: “Todo medicamento de composición conocida, distinguido con el nombre del autor o denominación convencional, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta en la farmacia. En los años siguientes a la segunda Guerra Mundial se extendió en la industria y en el comercio el uso de materias plásticas. El desarrollo de nuevos polímeros y elastómeros, especialmente en los años sesenta, setenta y ochenta y su aplicación en envases farmacéuticos, revolucionaron las formas de dosificación y la aplicación de medicamentos en todo el mundo.”⁽²⁾

2.2 Antecedentes

Jorge Sandoval Sulca, (2014) desarrolló el estudio: Aplicación de Tecnologías limpias para la fabricación de envases de vidrio en el Perú; Hace algunos años cuando realizaba labores de monitoreo ambiental en plantas para la fabricación de envases de vidrio, pude percibir la presencia de un material particulado que se acumulaba dentro y fuera de las instalaciones, esto conllevó a interesarme por saber ¿De donde provenían? ¿Cómo se generaban? ¿Será nocivo para la salud de las personas? Planteando como problema la contaminación y los cambios climáticos, teniendo como objetivo general proponer alternativas tecnológicas limpias aplicables a la fabricación de envases de vidrio. El tipo de investigación que realizó es exploratorio y de diseño retrospectivo.

Se concluyó el proyecto como resultado de la “valoración de los aspectos ambientales de los análisis del ciclo de vida de los envases, se determinó que la fabricación es la etapa de mayor relevancia ambiental dentro del proceso, asimismo dentro de esta, la fusión realizada en los hornos que fueron contruidos con ladrillos refractarios, es una parte principal y tiene una actividad de consumo energético y por otro lado una fuente de emisión de contaminantes seguido de la etapa de recepción, mezcla y dosificación de materias primas.”⁽³⁾

En el año 2015 en el centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Habana, Cuba. Publicaron una revista científica de Eduardo A. Rodríguez-Leyes. Víctor L. González-Canavaciolo. Roxana de la C. SierraPérez. Roxana Vicente-Murillo. Carmen L. Morales-Rico. David Marrero-Delange.

El D-004 es un ingrediente activo obtenido de los frutos de la palma real cubana (*Roystonea regia*), compuesto fundamentalmente por una mezcla de ácidos grasos libres entre 8 y 18 átomos de carbono, con potencialidades en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Aunque lotes de esta sustancia, obtenidos a escala de laboratorio y envasados en frascos de vidrio ámbar, demostraron presentar un tiempo de vida útil de 24 meses en las zonas

IV y II, el aumento de su producción a escala piloto exigió nuevos estudios que permitirán definir la vida útil de los lotes obtenidos en las nuevas condiciones.

Tres lotes piloto, envasados en frascos de vidrio ámbar, se almacenaron en cajas de cartón bajo las condiciones de temperatura y humedad correspondientes a las zonas climáticas IV (30 °C/70 % HR) y II (25 °C/60 % HR), y desde el tiempo inicial hasta los 51 meses, se determinaron los parámetros de calidad en muestras seleccionadas aleatoriamente. Se demostró que el ingrediente activo D-004 obtenido a escala piloto, en estas condiciones de almacenaje, mantuvo los parámetros siguientes: líquido oleoso color pardo verdoso como características organolépticas, contenidos de material insaponificable entre 1,2 y 2,7 %, contenido de ácidos grasos entre 86,6 y 95,4 %, y los contenidos microbiológicos exigidos por los organismos internacionales para este tipo de producto; cumpliendo de esta forma con sus especificaciones de calidad durante tiempos superiores a los determinados para los lotes de laboratorio. “Esta investigación permitió determinar que el ingrediente activo estudiado presenta tiempos de vida útil de 33 y 48 meses en las zonas climáticas IV y II, respectivamente.”⁽⁴⁾

Claudio Daniel Gonzales Gonzales, (2005) Desarrolló la investigación titulada “Validación Retrospectiva Y Control Estadístico De Procesos En La Industria Farmacéutica” en la Universidad de Chile. Este trabajo consistió en confeccionar los lineamientos para validar un proceso en forma retrospectiva. Debido a que no se cumplen todos los requerimientos propuestos en este trabajo para un estudio de Validación Retrospectiva de Procesos, no se considera como tal, sino como una buena aproximación para ella, priorizando las actividades de un plan integral de validación.

Por lo anterior, este trabajo cobra utilidad cuando se analiza desde la perspectiva de ser un aporte a la implementación de este tipo de estudios como una herramienta nueva de trabajo para el laboratorio en el área de control de calidad y para la industria farmacéutica nacional es un factor muy importante, ya que se trata de una metodología sencilla, económica, dando otra alternativa de validación para los procesos de fabricación de aquellos productos que cumplan con los requisitos para ser validados por esta vía. Para la realización

de la validación retrospectiva se analizaron las etapas de fabricación y las características químicas y físicas finales de cada producto. Estas últimas dan cuenta de la variabilidad intrínseca a la cual está sujeto un proceso de elaboración, por lo que el control estadístico de ellas, permitirá tener un control estadístico del proceso en sí.⁽⁵⁾

Daste Ramírez, Camilo Eduardo en el 2015 realiza una investigación sobre Control de Calidad en la Industria Farmacéutica, El trabajo tuvo como objetivo dar a conocer la importancia del Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. Explica los parámetros requeridos en cada etapa del proceso productivo, con la finalidad de establecer los lineamientos y las diferentes normativas que se pueden utilizar para poder tener productos con calidad, seguros y eficaces. Pudiendo concluir que Control de Calidad es el ente encargado de realizar todos los análisis para poder establecer si el medicamento cumple con los requisitos legales declarados por cada empresa y con los parámetros que deben cumplir los productos farmacéuticos, según lo indicado en las especificaciones establecidas. “Un medicamento se encuentra fundamentado en su principio activo, la molécula es una sustancia que le da el efecto farmacológico al medicamento. Por esta razón es importante que Control de Calidad permita identificar y valorar la cantidad del mismo. El medicamento y su envase primario permiten asegurar la eficacia; es por esta razón que las empresas farmacéuticas cuidan la elaboración de sus productos ya que ambas deben garantizar que el proceso de manufactura a sido controlado para ofrecer productos de alta calidad.”⁽⁶⁾

2.3 BASES TEÓRICAS Y/O LEGALES

2.3.1 Bases Teóricas

VIDRIO

Se considera al vidrio como un sólido amorfo con la estructura de un líquido. Es un líquido superenfriado, es enfriado a una velocidad bastante elevada para permitir la formación de los cristales. Técnicamente se describe un vidrio como

un producto inorgánico de la fusión o de la solidificación; su comportamiento es igual a la de las aleaciones amorfas.

Actualmente existen 750 tipos de vidrios diferentes comercialmente disponibles desde los utensilios de cocina hasta la fibra óptica. Todos los vidrios contienen por lo menos 50 % de silicio, que se conoce como formador de vidrio. “La composición y las propiedades de los vidrios, a excepciones de sus resistencias, se puede modificar de manera importante mediante la adición de óxidos de aluminio, sodio, calcio, bario, boro magnesio, titanio, litio, plomo y potasio. Dependiendo de su función estos óxidos se conocen como intermedios. Generalmente los vidrios son resistentes al ataque químico; se clasifican según su resistencia a la corrosión por ácidos, álcalis o agua.” ⁽⁷⁾

Los envases de vidrio para “uso farmacéutico están destinados a entrar en contacto directo con los productos farmacéuticos, los vidrios usados para los envases farmacéuticos de borosilicato o de soda, cal y silicio el vidrio de borosilicato cantidades significativas de óxido bórico, óxido de Aluminio y óxidos alcalinos y/o alcalinos térreos en el entramado vítreo.” ⁽⁸⁾

El vidrio, desde mucho tiempo atrás, ha sido el envase más utilizado para los productos farmacéuticos “pues asegura un estado inerte, visibilidad, potencia, rigidez, protección contra la humedad, facilidad de un nuevo cierre y economía del envasado. Aunque el vidrio tiene ciertas desventajas, como el filtrado de álcalis y copos insoluble en la fórmula pueden ser superadas por la elección de un vidrio apropiado. Como la composición de las fórmulas de vidrio puede ser variada por las cantidades y los tipos de arena y sílice agregados, y las condiciones de tratamiento por calor usadas, puede seleccionarse un envase apropiado para cada fórmula.”⁽⁹⁾

MATERIA PRIMA PARA FABRICACIÓN DEL VIDRIO

La mayoría de los compuestos utilizados son sólidos inorgánicos, ya que sean tipo natural o sintético, el tratamiento mecánico que permite añadirlos al proceso tiene que permitir obtener desde materiales muy gruesos a polvos finamente divididos. Dependiendo del sector de producción cabe la posibilidad de incorporarlos al proceso en forma líquido o gas.

Hay que tener en cuenta, que cada vez es mayor el uso del vidrio recuperado como materia prima: normalmente se utiliza como materia de mezcla primaria y se suministran al horno mediante un sistema independiente.

Dependiendo del papel que desarrollan durante la fusión, podemos distinguir cuatro grupos principales de materias primas:

- ❖ Vitrificantes
- ❖ Fundentes
- ❖ Estabilizantes
- ❖ Componentes secundarias

❖ **Vitrificantes** : Son sustancias formadores de vidrio, las básicas son:

Silice: constituyente principal de los vidrios comerciales, llegando a ser las tres cuartas partes de su composición. Las fuentes principales de esta materia prima son el cuarzo, las cuarcitas, las arenas y areniscas de cuarzo, aunque es esta última la que se utiliza principalmente.

Ser el constituyente principal explica las cualidades físicas y químicas del producto final. Los factores que hacen viable a la arena, son sus características mineralógicas, químicas y granulométricas. Se intenta evitar la presencia de impurezas de densidad superior a $2,9\text{g/cm}^3$ (minerales pesados), debido a los iones colorantes.

Anhídrido Bórico: Nunca se emplea como vitrificante único, debido a su solubilidad. Se emplean como principales materias boricas productos preparados como el ácido bórico y borato sódico, con diferente grado de hidratación.

Anhídrido Fosfórico: Se utiliza para vidrios que necesitan propiedades ópticas especiales. Presentan el inconveniente de solubilidad, pero como ventaja presenta que son resistentes al ácido fluorhídrico.

- ❖ **Fundentes:** Su función es favorecer la formación del vidrio, al rebajar su temperatura de fusión. Los compuestos que mejor se comportan en estos casos son los óxidos alcalinos. Entre ellos se encuentran:

Óxido de sodio. Se incorpora al vidrio como:

Carbonato Sódico (sosa). La mayor parte del mismo se prepara por el método Solvay.

Sulfato Sódico. Se suele introducir como afinante, e indirectamente como aportador de óxido de sodio. La ventaja que ofrece frente a la sosa es su mayor economía, pero son mayores los inconvenientes, la agresividad frente a los refractarios, elevada contaminación atmosférica con SO_2 .

Óxido de potasio. El empleo de este compuesto provoca una mejora en calidad y un aumento del brillo. En cuanto al proceso técnico, presenta un mayor intervalo de moldeabilidad.

Óxido de Calcio. Ocupa el tercer lugar en proporción dentro de la composición de los vidrios comerciales. Entre sus ventajas se encuentran la estabilidad química y mecánica que aportan. La principal manera de introducir el óxido de calcio es a través de la caliza natural.

- ❖ **Estabilizantes:** Aunque el óxido de calcio y el de bario, también aportan estabilidad a ciertas propiedades, los óxidos siguientes son los que cumplen esta función más específicamente, entre ellos se encuentran:

Óxido de Aluminio: Se aporta a través de feldespato, hidroxilo de aluminio y caolín.

Óxido de Plomo. Ennoblecen la calidad de vidrio, otorgándole un alto índice de refracción y brillo, una alta densidad y sonoridad. Su mayor inconveniente es que son blandos.

Óxido de Zinc. Actúa mejorando la resistencia química, elevando el índice de refracción, aumentando la dureza y disminuyendo el índice de dilatación térmica.

Componentes Secundarios. Estos componentes tienen las “funciones como colorantes, decolorantes, opacificantes y fluidificantes. Destacaremos estos últimos por la importancia que tienen al aportar la prioridad de disminuir la viscosidad del vidrio. Entre los elementos que aportan esta característica están los fluoruros. El inconveniente que presentan es la agresividad frente a los refractarios por su volatilidad.” ⁽¹⁰⁾

PROPIEDADES QUÍMICAS

Para tal efecto consideraremos algunos puntos que son esenciales para explicar la química del vidrio:

A) LA ESTRUCTURA IÓNICA DEL VIDRIO

El diagrama esquemático de la estructura del vidrio, consistente en un enrejado irregular de tetraedros de SiO_4 unidos mediante átomos de oxígeno del vidrio, cargados negativamente, pueden enlazarse con cationes monovalentes, en particular el Na^+ , pueden moverse lentamente a través de la red de silicato. La mayoría de cationes metálicos situados en las regiones hidratadas de gel de la membrana difunden, pasando el vidrio a la disolución al mismo tiempo los H^+ de la disolución pueden difundirse hacia el interior de la membrana la reacción de sustitución de H^+ por cationes metálicos de vidrio es un equilibrio de intercambio iónico. La razón de que un electródo de vidrio responda selectivamente a H^+ y no a los demás es porque solo los H^+ se enlazan significativamente a la capa hidratada de gel.⁽¹¹⁾

COMPORTAMIENTO QUÍMICO

Los vidrios alcalinos son muy poco resistentes químicamente, por presentar entre sus elementos químicos una unión entre el Na-O es de carácter débil (más que las ligaduras Si-O); si se introducen pequeñas cantidades de sosa en un vidrio de sílice se produce rápidamente una tendencia a la cristalización. Posiblemente se forman dos elementos estructurales:

- Grupos SiO_4 con uno o más iones sodio que rompen la red cristalina

- Grupos SiO_4 unidos tridimensionalmente y que no han experimentado variación.

A pesar de que el vidrio de sílice es muy resistente al ataque químico, su empleo es restringido por el elevado punto de fusión que presenta la sílice; su disminución se puede conseguir añadiendo óxidos alcalinos y alcalino térreos en la masa. Estas inclusiones de estos elementos conducen a que estos iones se acomoden en los espacios de la red Si-O; esto motiva una destrucción en cierto modo del sistema continuo de cadenas; quiere decir, se rompen algunos puentes de oxígeno. Estas roturas de la malla de la red facilitan el ataque del agua ya que permiten su penetración. ⁽¹²⁾

B) CARÁCTER ÁCIDO DEL VIDRIO

Investigaciones electroquímicas realizadas en vidrio con indicadores coloreados introducidos en las masas fundidas, han demostrado que el SiO_2 es el ácido más débil de los formadores de vidrio usuales: B_2O_3 es el ácido más fuerte. A su vez que el Na_2O es una base débil con respecto al K_2O que es la base más fuerte.

Para poder entender la formación de la red vítrea, es necesario que el óxido ácido (formador) debe reunir los siguientes requisitos:

- Ser cationes pequeños con un radio atómico de 0.80 \AA .
- Tener una valencia de +3, +4, +5.
- Estar rodeado del menor número de aniones.
- Tener un potencial (Ev/átomo) elevado.

Estas condiciones la presentan el silicio y el boro, aparte de otros elementos. Los óxidos básicos tienen requisitos contrarios.

Todos los vidrios a base de silicatos son ácidos, porque contienen grupos de coordinación (SiO_4) polimerizados. La acidez del vidrio disminuye a medida que se introducen iones O^{2-} cuyas cargas se neutralizan por cationes de pequeño campo potencial. Por el contrario, se eleva la acidez del vidrio cuando existen pocos iones O^{2-} en las

masas fundidas y los cationes de pequeño campo potencial al no encontrar iones que neutralizar pasa a grados de oxidación más bajos.

Una manera de elevar la acidez del vidrio es por la introducción de protones (en forma de agua). El agua se comporta como un ácido fuerte de la misma manera tanto a bajas como a elevadas temperaturas. ⁽¹²⁾

RESISTENCIA QUÍMICA DEL VIDRIO

Entre las características principales del vidrio destaca, junto a la transparencia, su elevada resistencia química que ha excepción de determinados tipos de composiciones, como la de algunos boratos, fosfatos y silicatos alcalinos, le han acreditado como material insustituible para un sin fin de aplicaciones prácticas. No obstante sus buenas cualidades, ni siquiera los mejores vidrios pueden considerarse rigurosamente inertes pues aunque débil siempre tiene lugar a una mayor o menor interacción entre el vidrio y los agentes químicos. Los vidrios son atacados en medio acuoso tanto por soluciones ácidas como alcalinas si bien el, si bien los mecanismos de ataques y el grado de corrosión son diferentes en cada caso. Sin embargo el comportamiento químico del vidrio es excelente para la mayoría de sus aplicaciones debido a una gran parte de la lentitud con que transcurren los procesos de reacción y por otra parte a que curiosamente su resistencia química en algunos casos mejora con el uso.

Los problemas del deterioro químico abarcan desde la estabilización del envases por ciertos productos farmacéuticos hasta la conservación de vidrios antiguos, pasando por el comportamiento de acristalamientos, extracción de iones nocivos de envases para bebidas y productos alimentarios durabilidad de los encapsulamientos de residuos nucleares, comportamiento de lámparas de vapor de sodio de aisladores para líneas eléctricas de alta tensión, de mirillas para caldera, de vajillas y cristalerías frente a la acción de detergentes, etc. ⁽¹⁾

“Por su importancia técnica en el tema de la atacabilidad química del vidrio ha sido siempre objeto del mayor interés científico, como lo prueba el gran número de publicaciones dedicadas a los diferentes aspectos que ofrece su estudio y que se recogen en la amplia bibliografía recopiladas por los ICG.” ⁽¹⁾

Mecanismo de Ataque Químico

Ataque en medio acuoso

En la mayor parte de los casos en que los vidrios se ven sometidos a un ataque químico este tiene lugar en medio acuoso. Así pues debe considerarse en primer lugar el mecanismo de interacción del vidrio con el agua.

En medio acuoso primero se absorbe una delgada película de agua (Fig1) cuyas moléculas se fijan mediante puentes de hidrogeno sobre los grupos silanoles existentes en la superficie del vidrio. De forma progresiva las moléculas de agua penetran por difusión a través de las superficies formando una capa de gel de silice de unos 100nm de espesor. La presencia de agua molecular ha podido ser puesta de manifiesto mediante espectroscopia infrarroja por aparición de la banda característica a 6,2 μ m. ⁽¹⁾

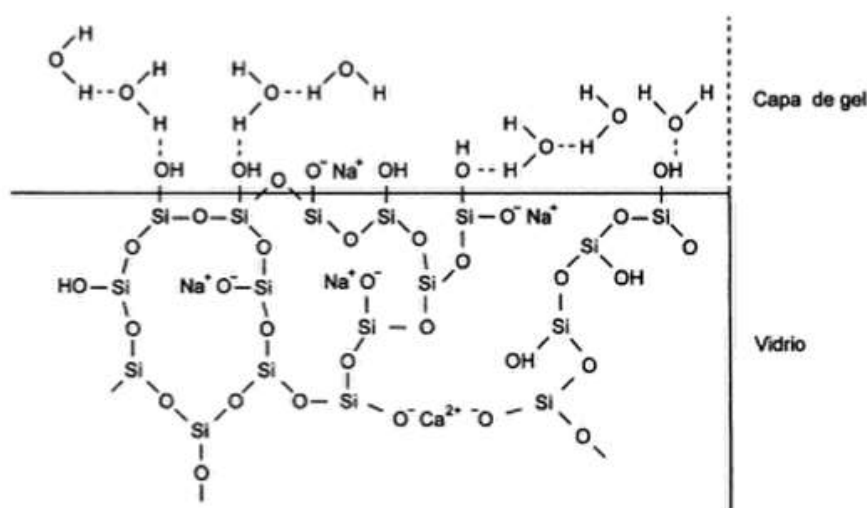


Fig 1 Adsorción de moléculas de agua sobre la superficie de un vidrio

Fuente: Jose Maria Fernandez Navarro

Paralelamente a esta difusión tiene lugar un ataque del vidrio a cargo de las dos especies iónicas del agua H^+ y OH^- . Según cual de ellas predomine se darán condiciones ácidas o básicas. La elevada intensidad del campo de los protones les impiden mantenerse como una especie individual y determina que se asocien con moléculas de agua para formar iones hidronio H^3O^+ que como tales se difunden hacia el interior del vidrio, dando lugar a una capa de gel de sílice. ⁽¹⁾

Ataque en medio ácido

En medio ácido, como consecuencia predomina protónica, el ataque transcurre preferentemente por un proceso de interdifusión iónica entre los protones (o iones hidronio) del medio y los cationes alcalinos del vidrio. Se comprende que estos que son los más debilmente unidos a la red vítrea, sean los más fáciles de extraer. En presencia de ácidos fuertes se forma una sal neutra que en general no ejerce acción sobre algun vidrio.

La creciente formación de silanoles es la que hace posible la entrada de moléculas de agua unidas a ellos mediante puentes de hidrogeno. Se calculó que por cada protón que reacciona con el vidrio o lo que es equivalente con cada grupo silanol que se forma entran por término medio 0,46 moléculas de agua. Este valor varía con tipo de iones alcalinos aumentando de Li^+ al K^+ , como consecuencia de la extracción del álcali del vidrio se establece un perfil de concentración. Se consideraba que el proceso de intercambio de iones Na^+ por iones hidrógeno venía determinado por la difusión de los iones Na^+ . Sin embargo la diferente resistencia química que presenta un mismo vidrio cuando se expone respectivamente al ataque por una solución acuosa de HCl y al de una solución de la misma concentración de DCl en agua pesada, pone de manifiesto la existencia de un efecto isotópico que permitió demostrar en que es la difusión de protones la que controla tanto el proceso de cambio iónico como la disolución de la sílice de la red vítrea.

De acuerdo con este mecanismo se explica que los vidrios de sílice pura, exentos de álcali resultan prácticamente inatacables para valores de pH inferiores a 7. En cambio los vidrios que contienen óxidos alcalinos tienen lugar a una extracción de estos que se mantiene practicamente constante al modificar el pH hasta que alcance un valor aproximadamente igual a 8. La cantidad de iones alcalinos extraídos depende de la naturaleza y la concentración de estos el tipo de vidrio de pH del tiempo del ataque y de la temperatura.

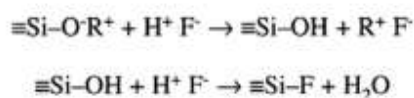
Si el contenido alcalino del vidrio es discreto, el ataque ácido inicial mejora incluso su resistencia química frente a los ataque ulteriores debido a la que extracción de los iones alcalinos da lugar a la formación de una capa enriquecida en sílice por condensación parcial de algunos grupos silanoles.

Dicha capa hace de barrera y dificulta el proceso de difusión y por consiguiente la extracción de nuevo iones alcalinos. Por el contrario, los vidrios muy alcalinos experimentan un intenso intercambio iónico y pueden sufrir alteraciones importantes.

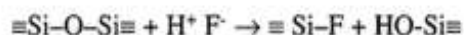
Los grupos silanoles formados como consecuencia de este intercambio tienen menores exigencias espaciales que los grupos $\equiv\text{SiO}^-\text{R}^+$ y determinan una ligera disminución de la densidad de la capa superficial intercambiada y de su índice de refracción. De ello se hace uso en determinadas aplicaciones para reducir mediante tratamientos químicos superficiales la reflectancia del vidrio. El menor tamaño de los protones en comparación con el de los iones alcalinos origina tensión de contracción en la superficie que se ponen de manifiesto cuando el espesor de la capa alcanza un cierto tamaño.

En general, los ácidos no afectan las estructuras del vidrio de silicato, excepto cuando su composición sea muy baja en SiO_2 en cuyo caso se forma sílice coloidal junto a la correspondiente sal del ácido.

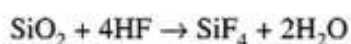
Un caso de excepción es el ataque por ácido fluorhídrico. El conocido efecto destructivo que ejerce este ácido sobre los vidrios de silicato responde a un mecanismo esencialmente diferente del anterior expuesto. Los iones F^- , resultantes de la fuerte disociación del ácido en medio acuoso, actúan desplazando de sus lugares a los iones OH^- unidos tetrahedricamente a los iones silicio. Esta situación está favorecida por la gran semejanza de tamaño de ambos iones. ⁽¹⁾



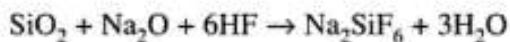
Análogamente pueden actuar sobre los puentes de oxígeno:



Destruyendo progresivamente el retículo silíceo para formar finalmente tetrafluoruro de silicio volátil, según la reacción:



La volatilidad de SiF_4 , cuyo punto de ebullición es de 65°C , favorece al desplazamiento de la reacción anterior hacia la derecha. Con el álcali presente en el vidrio pueden formarse también fluorosilicatos alcalinos:



Estas reacciones son las que tienen lugar en el mateado químico de los vidrios. A temperaturas altas la red de sílice también es atacada por ácido fosfórico y por ácidos fluobóricos como el HBF_3OH o el HBF_4 . Hay que señalar que en condiciones de pH determinadas, algunos ácidos débiles también pueden atacar al vidrio en virtud de un mecanismo diferente, como sucede con el ácido cítrico o con el ácido etilen-diamino-tetraacético (EDTA), el cual debido a su reacción sobre los iones calcio da lugar a la formación de complejos solubles.

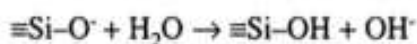
(1)

Ataque en medio básico

El ataque en medio básico está regido por otro mecanismo diferente que corre a cargo de los grupos OH^- según las reacciones siguientes. (1)



Los grupos $\equiv\text{Si}-\text{O}^-$ no saturados pueden reaccionar con moléculas de agua y formar nuevos grupos silanol y más grupos OH^- . (1)



La reacción del vidrio con los grupos OH^- produce siempre la apertura de puentes de oxígeno (rotura de grupos siloxona), con la consiguiente destrucción parcial de la red. Por eso la resistencia del vidrio en medio alcalino es mucho menor que en medio ácido. La cantidad de sílice extraída aumenta notablemente con el valor del pH. Para valores de pH superiores a 9 el ataque progresa muy rápidamente (Fig2). En medio básico no se forma ninguna capa de gel protectora, como sucede en medio ácido, puesto que los agrupamientos del ácido silícico que se van extrayendo son solubles en la solución alcalina del ataque. (1)

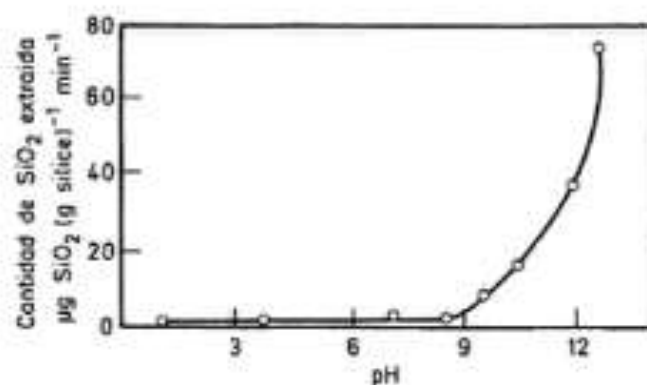


Fig.2 Variación de la cantidad de SiO₂ extraída a partir del sílice vítrea en polvo en función al pH.

Fuente: Jose Maria Fernandez Navarro

El ataque del vidrio en medio básico puede considerarse como un proceso de despolimerización, con la progresiva formación de aniones de ácidos silícicos solubles de bajo peso molecular. Este ataque conduce a la destrucción total de la red y a la lenta disolución del vidrio. A valores de pH >10 casi todos los componentes del vidrio se disuelven: la sílice, en forma de silicato; el óxido bórico, en forma de borato; el aluminio en forma de aluminato, y el plomo en forma de plumbato. Los iones alcalinos permanecen disueltos y los alcalinotérreos también en la medida que permiten su producto de solubilidad. Cuando este se sobrepasa, precipitan sus hidróxidos o carbonatos respectivos. El ataque básico progresa uniformemente en profundidad por toda la superficie expuesta sin que se produzcan manchas o alteraciones locales que afecten a la transparencia del vidrio. ⁽¹⁾

PROPIEDADES DEL VIDRIO

Se dispone de varios tipos de material de vidrio que poseen todas las propiedades necesarias para un laboratorio. El vidrio de borosilicato es el mejor para uso de laboratorio porque:

1. Puede resistir todas las temperaturas de trabajo de un laboratorio de rutina. Su punto de reblandecimiento es alrededor de 820°C. ⁽¹³⁾
2. Es muy resistente a los ataques químicos. ⁽¹³⁾

3. Su coeficiente lineal de expansión es alrededor 3×10^{-6} por grados celsius, lo cual significa que tiene un cambio de volumen muy pequeño al cambiar la temperatura pueden construirse con paredes gruesas para dar mayor fuerza mecánica. ⁽¹³⁾
4. Tiene un alto punto de tensión de alrededor de 500°C , lo cual hace el material de vidrio capaz de resistir cualquier deformación como resultado de una acción calorífica. ⁽¹³⁾

Estas propiedades varían fundamentalmente de acuerdo con la naturaleza de los metales unidos al silicio y de la composición del vidrio. Para una mejor comprensión podemos realizar una división de las propiedades del vidrio:

A) **PROPIEDADES FÍSICAS:** las más importantes tenemos:

A.1) PESO ESPECÍFICO: el peso específico del vidrio depende del peso de sus distintos componentes; pero durante la fusión y el enfriamiento de la masa se produce una condensación por virtud de la cual el vidrio que se ha enfriado lentamente es más denso que el que se ha enfriado con rapidez.

A.2) RESISTENCIA A LA TRACCIÓN:

La resistencia a la tracción varía según la “duración de la carga y oscila entre 300 y 700 kg/cm². Para cargas permanentes, la resistencia a la tracción del vidrio disminuye en un 40 %. A mayor temperatura menor resistencia a la tracción. Depende del estado de los bordes del vidrio. El borde pulido brillante es el más resistente, le sigue el borde arenado y por último el borde con un corte neto realizado con una rueda de carburo de tungsteno.”¹⁴

A.3) RESISTENCIA A LA COMPRESIÓN:

1000 kg / cm², aproximadamente es el peso necesario para romper un cubo de vidrio de 1 cm de lado. ⁽¹⁴⁾

A.4) DUREZA:

En general al hablar de vidrio nos referimos a la dureza al rayado, que es la resistencia que pone el material al ser rayado, y a la dureza a la abrasión, que esta relacionada con la facilidad con que puede tallarse. En la escala de dureza Mohs, el vidrio se situa entre los valores 5 y 6. ⁽¹⁵⁾

A.5) VISCOSIDAD- TEMPERATURA:

Las características de viscosidad - temperatura también son “importantes en las operaciones de conformado de los vidrios. Fig3. Se representa el logaritmo de la viscosidad frente a la temperatura para la sílice fundida, y vidrios de alto contenido en sílice, vidrios de borosilicato y vidrios de cal y sosa. Sobre la escala de viscosidad se indican varios puntos importantes en la fabricación y proceso de los vidrios.” ⁽¹⁶⁾

1. El **punto de fusión** corresponde a la temperatura a la cual la viscosidad es Pa-s (100P); el vidrio es suficientemente fluido para ser considerado como líquido. ⁽¹⁶⁾
2. El **punto de trabajo** representa a la temperatura a la cual la viscosidad es 10^3 Pa-s (10^4 P); el vidrio es fácilmente deformable a esta viscosidad. ⁽¹⁶⁾
3. El **punto de ablandamiento**, se refiere a la “temperatura a la cual la viscosidad es de 4×10^6 Pa-s (4×10^7 P), es la temperatura máxima a la cual una pieza de vidrio puede ser manipulada sin producir alteraciones dimensionales significativas.” ⁽¹⁶⁾
4. El **punto de recocido** es la temperatura a la cual la viscosidad es 10^{12} Pas (10^{13} P); a esta temperatura, la difusión atómica es suficientemente rápida para que cualquier tensión residual pueda ser eliminada en aproximadamente 15 min. ⁽¹⁶⁾
5. El **punto de deformación**, este “corresponde a la temperatura a la cual la viscosidad alcanza valores de 3×10^{13} Pa-s (3×10^{14} P); para temperaturas por debajo del punto de deformación, la fractura ocurre

antes que la deformación plástica. La temperatura de formación vítrea estará por encima del punto de formación.”⁽¹⁶⁾

La mayoría de las operaciones de conformado se realizan dentro del intervalo de trabajo entre las temperaturas de trabajo y ablandamiento.⁽¹⁶⁾

Obviamente, las temperaturas a las cuales ocurre cuando cada uno de estos puntos depende de la composición del vidrio. “Por ejemplo los puntos de ablandamiento para los vidrios comunes de sosa y cal de vidrio con 96 % de sílice (Fig3) son de 700°C y 1550°C, respectivamente. Osea las operaciones de conformado pueden realizarse a temperaturas significativamente inferiores para los vidrios de sosa y cal. La formabilidad de un vidrio se diseña en gran medida a partir de su composición.”⁽¹⁶⁾

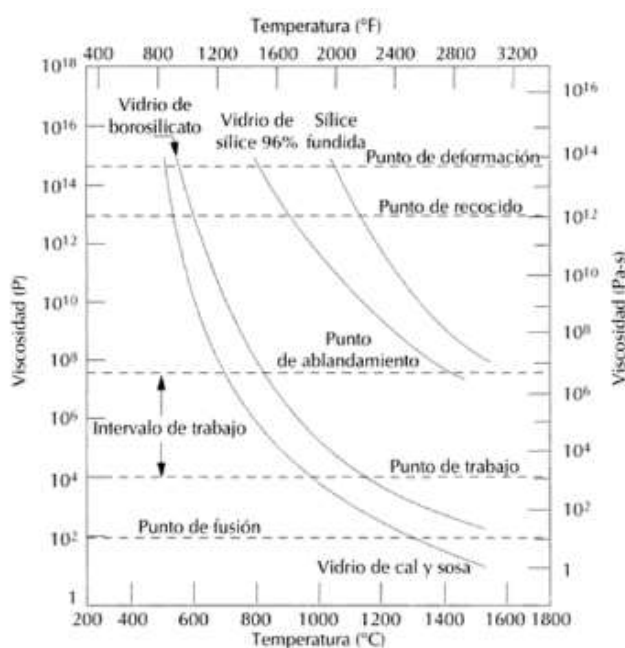


Fig3. Logaritmo de viscosidad frente a la temperatura para la sílice fundida y para varios vidrios de sílice

A.6) PERMEABILIDAD A LA LUZ

En general, “el vidrio se encuentra disponible en color cristal, ámbar, azul, verde esmeralda y ciertos verdes resistentes a la luz y color ópalo.

Los vidrios de color azul, verde y cristal que transmiten rayos de luz ultravioleta, no cumplen las especificaciones oficiales para los envases resistentes a la luz. ⁽¹⁷⁾

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS VIDRIOS

Existen diversas formas de clasificar al vidrio, ya sea atendiendo su composición química como: sílice, de silicatos alcalinos, de cal, de plomo, especiales, etc.; de acuerdo con sus cualidades como: espejos, blanco, verde, óptico, esmalte o de acuerdo con el producto final como: vidrio hueco, plano, etc. para el presente trabajo hemos realizado la clasificación basada en los componentes químicos que intervienen en su formación.

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO CON SUS COMPONENTES QUÍMICOS

La variación de la composición química que presenta el vidrio debido a la inclusión de sus componentes en diferentes proporciones, prueba que el vidrio no tiene una fórmula de composición definida. Pero basándonos en sus componentes principales podemos clasificar a los vidrios usuales en:

A) VIDRIOS DE SÍLICE

El vidrio de sílice, denominado impropriamente vidrio de cuarzo, está constituido solo por SiO_2 en estado vítreo. Industrialmente pueden prepararse por distintos procedimientos que dan lugar a productos de características diferentes. Según el procedimiento empleado se acostumbra a dividir estos en dos grandes grupos: sílice vítrea opaca y translúcida y sílice vítrea transparente. Los productos del primer grupo, se obtienen por fusión de arena de cuarzo pura y conformación posterior. La elevada temperatura de fusión del cuarzo (1722°C) hace inviable la fabricación de objetos de este tipo de vidrio por los procedimientos convencionales, y obliga a realizar su fusión en hornos eléctricos y a utilizar crisoles de metales refractarios. ⁽¹⁾

El vidrio de SiO_2 transparente puede prepararse a partir de cristales de cuarzo muy puros, fundido con llamas de hidrógeno – oxígeno, en hornos de inducción por alta frecuencia o calentados por arco eléctrico a temperatura de 2300°C . La fusión suele realizarse, según los casos en vacío o en atmósfera de hidrógeno- helio. ⁽¹⁾

B) VIDRIOS DE SILICATOS ALCALINOS

Solo los silicatos alcalinos son solubles en el agua (vidrios solubles) y comunican a sus disoluciones fuertes reacción básica por la enérgica hidrólisis del anión. Los demás silicatos son más o menos insolubles. Con los silicatos insolubles pueden hacerse dos grupos:

1º Silicatos atacables por los ácidos: Son los muy básicos, como las zeolitas, algunos artificiales, como el cemento Portland y las escorias básicas de fundición, y los obtenidos por precipitación.

2º Silicatos inatacables por los ácidos (excepto por el HF): En este grupo entran casi todos los silicatos naturales que integran las rocas, como feldespatos, micas, etc.

Después de la sílice vítrea, “los vidrios más simples son los de silicatos alcalinos de dos componentes. Es sumamente notable el hecho que la adición de un 25% de sosa a la sílice rebaje el punto de fusión en más de 900°C (de $1,710^\circ\text{C}$ a 793°C), la sustancia resultante es fácilmente soluble en agua, encontrando esta gran aplicación como vidrio soluble.”¹⁸

Esta clase de vidrios no pueden utilizarse para la fabricación de botellas ni aisladores. Los silicatos alcalinos, específicamente los silicatos sódicos son importantes para la técnica del vidrio, ya que el conocimiento de las relaciones de equilibrio en tales sistemas binarios arroja mucha luz sobre el comportamiento de sistemas complicados de tres o cuatro componentes. ⁽¹⁸⁾

C) VIDRIOS DE ÁLCALI Y CAL

Puede ser vidrios de sodio, de potasio, o de sodio y potasio, y en los mismos tanto la relación base: SiO_2 , como la relación álcali: CaO , están sujetas a grandes variaciones. ⁽¹⁹⁾

D) VIDRIOS CÁLCICOS RICOS EN ALÚMINA

En la “composición de estos vidrios cálcicos que sirven especialmente para la fabricación de botellas, se incorpora una pequeña cantidad de álcali. En compensación contiene mucho CaO y sobre todo alúmina, debido a que se utilizan rocas aluminosas ricas en álcali como principal fuente fusible.” ⁽¹⁹⁾

C) VIDRIOS DE PLOMO

Su composición normal es idéntica a la de los vidrios cálcicos, pero corrientemente se hacen más pobres en álcali. ⁽¹⁹⁾

D) VIDRIOS ESPECIALES

Por su composición, son casi siempre vidrios en los cuales los componentes ordinarios están sustituidos en parte por otros óxidos de uso menos frecuente, a saber: el SiO_2 por el B_2O_3 ; y el CaO por los del bario, zinc y antimonio ; y a veces están completamente exentos de álcalis. Debido a que su composición especial, poseen también propiedades mecánicas, térmicas, ópticas y químicas peculiares que los hacen adecuados para fines especiales.

La mayoría de los vidrios pueden considerarse como compuestos de óxidos. Los principales formadores de vidrio son: el óxido silícico, el bórico y el pentóxido de fósforo. El óxido de germanio es un excendente formador de vidrio y si no fuera tan costoso podría emplearse comercialmente. El pentóxido de vanadio, el óxido arsenioso y el bióxido de telurio tambien forman vidrio. ⁽¹⁹⁾

La adición de pequeñas cantidades de óxido de aluminio confiere mayor durabilidad química, un coeficiente de expansión mas bajo y hace al producto menos sujeto a la desvitrificación. Demasiado Al_2O_3 aumenta la viscosidad del vidrio. ⁽¹⁹⁾

Otro constituyente de los vidrios comerciales es el óxido de magnesio. Puede sustituirse con buen resultado por el óxido de calcio con tal de que el porcentaje no sea demasiado alto. Pequeñas cantidades de óxido bórico, de bario y fluoruros se añaden durante la manufactura para modificar algunas características y facilitar con la manipulación. ⁽¹⁹⁾

E) VIDRIOS DE SILICOBORATOS

Las composiciones de los vidrios de silicoboratos o de borosilicatos varían entre límites relativamente amplios según los fines a que se destinen. Estos márgenes de variación suelen establecerse entre 70 a 80% SiO_2 ; 7 a 14% B_2O_3 ; 4 a 8 % Na_2O y K_2O , y 2 a 7% Al_2O_3 . Los vidrios comprendidos dentro de estos límites poseen las características más favorables de elevada durabilidad química, bajo coeficiente de dilatación y alta resistencia al choque térmico, que le proporciona su peculiar estructura y su microestructura de fases separadas.

Dentro de esta familia los representantes de mayor interés técnico, son los que responden a la denominación genérica normalizada del vidrio de borosilicato, más conocida por sus denominaciones comerciales Duran, Pyrex y Simax. Sus composiciones se indican en la tabla 1. ⁽¹⁾

Tabla 1 COMPOSICIONES DE ALGUNOS TIPOS DE VIDRIOS DE SILICOBORATOS (PESO%)

Vidrio	SiO_2	B_2O_3	Al_2O_3	MgO	CaO	Na_2O	K_2O
Duran®	79,7	10,3	3,1	0,9	0,8	5,2	
Pyrex®	80,3	12,2	2,8	0,05	0,3	4,0	0,4
Simax®	80,0	12,8	2,3			3,5	1,2
Vycor®	95,5-97,0	2,5-5	0,4			0,05-0,5	

F) VIDRIOS DE COLOR Y OPALINOS

El coloreado, “que se emplea en ornamentación. Se obtiene añadiendo a su masa óxidos, sulfuros y ciertos metales, con los que se consiguen la formación de silicatos y disoluciones coloidales que comunican al vidrio

diversos colores. Así el color rojo se obtiene con óxidos de cobre o con oro coloidal; el amarillo, con plata; el verde, con hierro y cromo; el violáceo, con manganeso; el azul, con cobalto, etc.” (20)

LOS ENVASES DE VIDRIO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Los envases de vidrio para uso farmacéutico están destinados a entrar en contacto directo con los productos farmacéuticos. El vidrio usado para los envases farmacéuticos es de borosilicato (neutro) o de soda, cal y sílice. El vidrio de borosilicato contiene cantidades significativas de óxido bórico, óxido de aluminio y óxidos alcalinos y/o alcalinos térreos en el entremado vítreo. Debido a su composición química, el vidrio de borosilicato presenta una alta resistencia de impacto térmico; está clasificado como vidrio tipo I. El vidrio de soda, cal y sílice es un vidrio de sílice que contiene óxidos de metales alcalinos, principalmente óxidos de sodios y óxidos alcalinos térreos, principalmente entramado vítreo. “Debido a su composición química, el vidrio de soda, cal y sílice presenta una resistencia hidrolítica moderada; está clasificado como vidrio tipo III. El tratamiento adecuado de la superficie interna de los envases de vidrio de soda, cal y sílice Tipo III aumentará su resistencia hidrolítica de un grado moderado a alto, cambiando así la clasificación del vidrio a tipo II.”⁽⁸⁾

Los envases de vidrio tipo I son adecuados para la mayoría de los productos de uso parenteral y no parenteral. Los envases de vidrio tipo II son adecuados para la mayoría de los productos acuosos ácidos y neutros para uso parenteral y no parenteral. Los envases de vidrio tipo II se pueden usar para productos parenterales alcalinos siempre que se demuestre su aptitud mediante datos de estabilidad. Los envases de vidrio tipo III por lo general no se usan para productos parenterales ni para polvos para uso parenteral, excepto cuando se cuenta con datos de pruebas de estabilidad adecuados que indican que el vidrio tipo III es satisfactorio.

Se puede tratar la superficie interna de los envases de vidrio para mejorar su resistencia hidrolítica. Asimismo, se puede tratar la superficie externa de los

envases de vidrio para reducir la fricción o para proteger de la abrasión o rotura. El tratamiento de la superficie externa se realiza de manera que no contamine la superficie interna del envase.⁽⁸⁾

TIPOS DE VIDRIO PARA LA FABRICACIÓN DE ENVASES DE USO FARMACÉUTICO SEGÚN LA USP

Aunque se suele considerar el vidrio como un material inerte, este según su composición es más o menos atacable por el agua. Durante el ataque se desprende silicato sódico, este ión por tener carácter básico se hidroliza ocasionando la elevación del pH de la solución contenida en el envase. Teniendo en cuenta la resistencia química al ataque del agua, los envases de vidrio usados para envasar preparaciones farmacéuticas pueden ser clasificados de acuerdo con la USP 40 en los siguientes tipos:

- a) Tipo I, vidrio de borosilicato.
- b) Tipo II, tratado con cal sodada.
- c) Tipo III, vidrio de cal sodada.
- d) NP, vidrio de cal sodada inadecuado para envases de productos parenterales.

A) ENVASES DE VIDRIO TIPO I

Este tipo de vidrio esta “compuesto en mayor medida por dióxido de silicio y óxido bórico, con bajo nivel de los óxidos no formadores de red. Es un vidrio químicamente resistente (baja posibilidad de lixiviación) que también tiene un bajo coeficiente de expansión térmica.” ⁽¹⁷⁾

B) ENVASES DE VIDRIO TIPO II

El vidrio de composición sódico-cálcico que ha sufrido un proceso de neutralización superficial con anhídrido sulfuroso (SO₂).

Se obtiene sometiéndolo a la acción de una atmósfera de SO_2 y O_2 a temperatura elevada. En estas condiciones el SO_2 se oxida, pasando a SO_3 , y reacciona con los iones alcalinos superficiales para dar SO_4Na_2 . Esta queda como una capa fina de polvo blanco que se retira por un simple lavado antes de usar recipiente. Por el empobrecimiento en sodio se produce un cambio de la estructura microcristalina, tomando un aspecto bastante similar lavado antes de usar recipiente. Por el empobrecimiento en sodio se produce un cambio de la estructura microcristalina, tomando un aspecto bastante similar al de la sílice vitrosa.

Tiene una resistencia hidrolítica, con la condición de usarlo con soluciones con un pH superior a 7 u 8.

Se destina de contener polvos liofilizados, soluciones oleosas o soluciones acuosas con un pH menor a 7.⁽²¹⁾

C) ENVASES DE VIDRIO TIPO III

Este tipo de envases de vidrio sódico cálcico de moderada resistencia hidrolítica; en general son apropiados para preparaciones parenterales no acuosas, polvos para uso parenteral y preparaciones no parenterales.⁽²²⁾

D) ENVASES DE VIDRIO TIPO NP

Son envases de vidrio sódico- cálcico de baja resistencia hidrolítica, en general son apropiados para preparaciones sólidas, líquidas o semisólidas que no son para uso parenteral.

En todos los casos la elección de un envase primario debe ser el resultado de un estudio de estabilidad llevado a cabo en condiciones apropiadas. El elaborador de un producto farmacéutico es el responsable de garantizar la compatibilidad del envase elegido con la preparación que contiene.⁽²²⁾

CLASIFICACIÓN DE LOS ENVASES DE VIDRIO DE ACUERDO CON EL USO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Los envases de vidrio empleados por la industria farmacéutica para el envasado se pueden clasificar según las formas farmacéuticas :

a) ENVASES PARA GRAGEAS Y TABLETAS

Se emplea en los vidrios tipo III USP para la elaboración de frascos para este tipo de productos.

b) ENVASES PARA CÁPSULAS

De igual manera las tabletas se emplean el vidrio tipo III USP. Se encontrará tanto en la industria nacional como extranjera.

c) ENVASES PARA GRÁNULOS Y POLVOS ORALES

Para estos productos se recomienda el uso de vidrio tipo III USP, esto se debe a la naturaleza de su formulación ya que llevan dispersantes que son sustancias habidas de humedad.

d) ENVASES PARA SOLUCIONES

Para estas formas farmacéuticas normalmente se usan frascos de vidrio tipo I, II y III USP. Según el uso de esta forma farmacéutica podemos clasificarlos en los siguientes grupos:

1.- Para gotas:

- En el caso de gotas orales se puede emplear el vidrio tipo I (frasco-vial) al igual que el vidrio tipo III.
- Para las gotas nasales se usan el vidrio tipo III.
- Para las gotas óticas se usan en el vidrio tipo III.
- Para las gotas oftálmicas se pueden envasar en el vidrio tipo I ó III.

2.- Para jarabes:

- Se envasan el vidrio tipo III.

3.- Para soluciones de venoclisis:

- Se utiliza el vidrio tipo I.

4.- Para fricciones de la piel:

- Se utilizan el vidrio tipo NP.

5.- Para soluciones odontológicas y bucofaríngeas:

- Se envasan el vidrio de tipo I como para los cartuchos dentales.

6.- Para soluciones cosméticas:

- Se emplea normalmente el vidrio tipo NP.

e) ENVASES PARA SUSPENSIONES

Las suspensiones generalmente emplean frascos de vidrio tipo III para productos de uso oral.

f) ENVASES PARA EMULSIONES

Para uso parenteral se emplea frascos de vidrio tipo I ó II y para productos de tipo líquidos orales se envasan frascos de vidrio tipo III.

g) ENVASES PARA INYECTABLES

Se emplea el vidrio tipo I (borosilicato) dentro de esta forma farmacéutica podemos encontrar soluciones listas para usar.

Aunque en cuanto a su forma se puede encontrar que las ampollas y los frascos ampollas tienen la misma naturaleza química ya que elaborados

con el mismo tipo de vidrio borosilicato tipo I al margen de estar coloreados o incoloros. Debemos tener presente que las industrias farmacéuticas nacionales o extranjeras productoras de especialidades, galénicos y productos de higiene pueden utilizar otro tipo de requerimientos para sus frascos, como en el caso de emplear frascos tipo I (borosilicato) para gotas orales que por su uso en pediatría así lo han establecido.

CONTROL DE CALIDAD EN FRASCOS DE VIDRIO TIPO III USP USADOS PARA ENVASAR ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS ORALES

ASPECTOS GENERALES

El control de calidad es un sistema integrado que se vale de diferentes ensayos y métodos que sirve para asegurar que el producto final cumpla con las especificaciones preestablecidas en las normativas. Este sistema tiene aplicación en todos los campos de acción es donde es necesario garantizar la calidad de un producto elaborado para un determinado fin. Es así como estos controles son aplicados para los envases producidos por las fábricas de vidrio, requeridos por los laboratorios farmacéuticos para el envasado de sus especialidades.

Internacionalmente la USP establece los ensayos y las especificaciones de calidad para los diferentes tipos de frascos en relación con la forma farmacéutica. Los ensayos establecidos son:

- QUÍMICOS: resistencia química (prueba de vidrio pulverizado y ataque del agua a 121°C.)
- FÍSICOS: Transmisión de luz.

CONTROL DE CALIDAD POR EL FABRICANTE

A) CONTROLES FÍSICOS

A.1) INSPECCIÓN POR ATRIBUTOS O INSPECCIÓN VISUAL

Los envases de vidrio se inspeccionan durante las etapas de su proceso; recién soplados o formados y después de recocidos o acabados. Se deben de reconocer dos causantes de los defectos que encontramos en los frascos:

1.- Defectos de la masa del vidrio debido a la mala elaboración, como las escorias (sustancias no vítreas como partículas de fierro introducidas en el vidrio); veteados (hilos, debido a una mala mezcla); burbujas y bullones (por una cocción incompleta del vidrio).

2.- Defectos debido a una mala confección, al uso inadecuado de los equipos o malas disposiciones de trabajo. Tenemos: marcas de enfriado (arrugas, ondulaciones), marcas de corte (pliegues por cortes de la posta de vidrio); faldas (pliegues en la superficie); escamas (partículas de hierro desprendidas de la caña o molde); grietas (fisuras o hendiduras superficiales o profundas); etc.

Los defectos que se presentan en un envase elaborado por operación “prensado-soplado” o “soplado-soplado” pueden agruparse por su ubicación que tienen en el frasco de la siguiente manera:

a) DEFECTOS DE LA BOCA

- Boca descentrada
- Rotura de boca
- Rebaba en la boca (interna o externa)
- Boca seccionada (pequeña sección de vidrio arrancado)
- Hilo de boca
- Arrugas abiertas de boca o corte de tijera sobre el borde de la boca
- Platina rota del molde (produce acumulación de vidrio por exceso en la parte exterior)

b) DEFECTOS EN EL CUELLO

- Cuello torcido
- Calcinadura en el cuello-hombro
- Rotura de cuello
- Cuello de pared delgada o fino de cuello
- Deformado de cuello-cuello, apretado de cuello

c) DEFECTOS EN EL HOMBRO

- Calcinadura en el hombro
- Deformado de hombro, hombro hundido o caído de hombro
- Corbata o cortado de hombro

d) DEFECTOS EN EL CUERPO

- Rotura del cuerpo
- Cortado de cuerpo o distribución dispareja
- Hilo interno
- Chupadas de cuerpo
- Deformado de cuerpo
- Reventado o rotura (por frío o calcinado)

e) DEFECTOS EN EL FONDO

- Rebaba de fondo
- Fondo grueso
- Rotura de fondo, calcinado de fondo
- Fondo mal repartido
- Vidrio pegado en el fondo

f) DEFECTOS GENERALES

- Arrugas en el cuerpo
- Rayas en el cuello y cuerpo
- Bullones abiertos (grandes o chicos)
- Piedras
- Cortes de tijera
- Torcidas
- Artículos sucios de grasa
- Manchas negras

Todos los defectos encontrados en los envases durante el proceso de inspección por atributos, el encargado de control de calidad puede clasificar de acuerdo con la gravedad y teniendo en cuenta las normas establecidas.

A.2) COLOR DEL ENVASE

Los envases ya sean incoloros o coloreados, se debe permitir la inspección visual del contenido. Los frascos de color (comúnmente ámbar) deben presentar uniformidad en el color, el cual es comparado con patrones de color establecidos para determinar la intensidad del color.

A.3) CAPACIDAD

Es preciso que se controle la capacidad de llenado y la capacidad total que presentan los envases.

A.4) TRANSMISIÓN DE LA LUZ

Los envases de vidrio en un espesor de 2mm. Deben de presentar una transmisión de luz de acuerdo a lo establecido por la USP.

A.5) DIMENSIONES

Las dimensiones de los envases deben de cumplir con el diseño aprobado por el comprador.

A.6) CHOQUE TÉRMICO

Los envases de tipo II, III y NP debe resistir un cambio brusco de temperatura de 42°C (de caliente a frio).

A.7) TENSIONES INTERNAS O GRADO DE RECOCIDO

Estos envases deben presentar un recocido uniforme para liberarlo de las tensiones internas.

B) CONTROLES QUÍMICOS

La composición química de los vidrios influye en su resistencia frente a los agentes atmosféricos y químicos. En los vidrios sódico-cálcico, los iones alcalinos producen en cierta forma una destrucción por sistema continuo de cadenas de la red vítrea; estas roturas de la red facilitan el ataque del agua (ya que permite la penetración), desprende silicato sódico que por su carácter básico se hidroliza desplazando hacia un pH más alcalino aquellas disoluciones que se conservan por algún tiempo en los envases de vidrio.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se les somete a los envases de vidrio a las pruebas de resistencia química establecidas por la USP.

B.1) PRUEBAS DE RESISTENCIA QUÍMICA EN LOS ENVASES DE VIDRIO

Estas pruebas fueron diseñadas para determinar la resistencia al ataque del agua en envases de vidrio no usados previamente. El grado de acceso de agua es determinado por la cantidad de álcali liberado del vidrio bajo condiciones específicas para la realización de las pruebas; la cantidad de álcali liberado se mide por la valoración con solución 0.02 N de H₂SO₄.

Las pruebas de resistencia química según la USP se realizan de dos maneras:

- Prueba de vidrio pulverizado
- Ataque del agua a 121°C

Dependiendo del tipo de vidrio empleado para la fabricación del envase.

CONTROL DE CALIDAD POR EL COMPRADOR (LABORATORIO FARMACÉUTICO)

El laboratorio farmacéutico como verificación de la calidad del producto que ha adquirido de acuerdo con sus necesidades y especificaciones establecidas realiza controles para la aceptación o rechazo del lote.

Una vez obtenida la muestra requerida el encargado del Área de Inspección debe proceder a realizar los siguientes controles:

A) CONTROLES FÍSICOS

A.1) INSPECCIÓN POR ATRIBUTOS

- No deben presentar burbujas superficiales (parte interna, externa o boquilla del frasco)
- No deben tener quiñaduras o roturas
- Se debe cumplir con el diseño de corona establecida
- No presentar falta de simetría y deformaciones que puedan ocasionar problemas durante el lavado, llenado, tapado y presentación del producto
- No se debe presentar rebabas en la boca, cuerpo o base del frasco

A.2) DIMENSIONES DEL FRASCO

- Se debe cumplir con las especificaciones dadas por el comprador (diámetro interno, externo y espesor)

A.3) CAPACIDAD

- Se debe tener en cuenta la capacidad total, capacidad útil de llenado y cámara de aire (15%)

A.4) COLOR DEL ENVASE

- Se utiliza como referencia la carta de colores

A.5) ACABADO

- Los frascos deben tener una impecable presentación; limpios interna como externamente, libres de manchas de grasa y otros materiales.

A.6) IDENTIFICACIÓN DEL ENVIO

- Se debe enviar identificado con orden de compra, nombre del fabricante y fecha de fabricación

A.7) EMPAQUE Y ALMACENAJE

- Deben estar acondicionado en cajas de cartón, separados por una plataforma de cartón y cubiertos con otra plataforma de tal modo que los frascos se encuentren protegidos de los golpes y del medio ambiente. Cada caja debe tener un número determinado de frascos debidamente identificados.

A.8) RESISTENCIA MECÁNICA

- El nivel de aceptación es de 2.5%

B) CONTROLES QUÍMICOS

B.1) Prueba de resistencia química (alcalinidad)

Segun la USP40 y normas INACAL 332.002: Prueba de vidrio pulverizado, para envases tipo III.

C) CONTROLES FUNCIONALES

C.1) FUNCIONABILIDAD

- Frasco/tapa comprobar que el 100% tengan juego adecuado con las pruebas en máquina
- Verificar el diseño y dirección del hilo de la rosca en el frasco, si hace juego con la tapa

C.2) HERMETICIDAD

- Por esta prueba se va a comprobar el cierre perfecto de un envase, se puede realizar utilizando el 25% de las muestras, del cual se toman 15 unidades vacías y se le somete a esta prueba por 3 minutos. Pero puede complementarse el ensayo con pruebas de envase conteniendo el producto por 72 horas.

Después de realizar dichos controles la persona encargada de la inspección deberá considerar a todos los defectos encontrados en:

- Críticos
- Mayores
- Menores

De acuerdo con la gravedad de influencia se puede tener sobre el envase a emplear y de acuerdo con lo establecido para cada uno proceder a aceptar o rechazar el lote de compra.

2.3.2 BASES LEGALES

El presente trabajo de investigación hacemos uso de las siguientes normas técnicas peruanas (NTP):

- a. NTP 332.002:1983 (revisada 2012) Envases de vidrio para productos farmacéuticos. Clasificación y determinación de la alcalinidad.⁽²³⁾
- b. NTP 332.029: 1988 (revisada 2012) Envases de vidrio para la industria farmacéutica. Requisitos generales.⁽²⁴⁾
- c. NTP 332.030:1988 (revisada 2012) Envases de vidrio. Frasco de vidrio normalizado de 120 mL para la industria farmacéutica para uso oral y uso externo.⁽²⁵⁾
- d. NTP332.032:1988 (revisada 2012) Envases de vidrio. Frascos de vidrio normalizados de 100 mL para la industria farmacéutica para uso oral y uso externo.⁽²⁶⁾
- e. NTP 332.009: 1979 (revisada 2013) Muestreo.⁽²⁷⁾
- f. NTP 332.010: 2015 Envases de vidrio Dimensiones y Medidas Sistema Internacional (SI).⁽²⁸⁾

- g. NTP ISO 2859-2 1993 (revisada 2013) Procedimiento de muestreo para inspección por atributos. Parte 2: Planes de muestreo clasificados por calidad limite (CL) para inspección de lotes aislados. ⁽²⁹⁾
- h. USP 40 (2017) United States Pharmacopeia

2.4 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Hipótesis general

Si influye los efectos en la estabilidad por alcalinidad de envases de vidrio tipo III en los productos farmacéuticos nacionales elaborados por Peruvian Glas, CHEIRL, ECOGLAS y los extranjeros elaborados por China y Colombia.

Hipótesis específica

- 1.- Si existe diferencias de alcalinidad entre los envases de vidrio tipo III utilizados en la industria nacional elaborados por Peruvian Glas, CHEIRL, ECOGLAS y los extranjeros elaborados por China y Colombia.
- 2.- Si existen envases de vidrio tipo III utilizados en la industria farmacéutica que no cumplan con los controles físicos y químicos establecidos en las normativas vigentes.

2.5 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

2.5.1 Alcalinidad

Es la capacidad del agua para neutralizar ácidos y representa la suma de las bases que pueden ser tituladas. Dado que la alcalinidad de aguas superficiales está determinada generalmente por el contenido de carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos,

2.5.2 Envases de vidrio

Es inerte y aséptico puede almacenar productos durante su vida útil. No permite el paso de oxígeno o gas, por lo tanto no altera el contenido del producto.

2.5.3 Ácido Sulfúrico

En su forma pura, el Ácido Sulfúrico es un líquido aceitoso, sin color. Es muy corrosivo. En su forma comercial está usualmente impuro y su coloración es pardusca. El Ácido Sulfúrico puede formar soluciones con el agua en cualquier proporción. Tiene un peso molecular de 98.08.

2.5.4 Rojo de metilo

Es un indicador de pH actúa entre el pH 4.2 (rojo) y pH 6.3 (amarillo). Por lo tanto determina la formación de ácidos que se producen durante la fermentación de un carbohidrato.

2.5.5 Autoclave

Es un recipiente de presión metálico de paredes gruesas con cierre hermético que permite trabajar a alta presión para realizar una cocción o una esterilización con vapor de agua. Su construcción debe ser tal que resista la presión y la temperatura desarrollada en su interior.

2.5.6 Decantado

Es un método físico para la separación de mezclas heterogéneas, se separa un sólido a un líquido o más denso de otro fluido o menos denso que por lo tanto ocupa la parte superior de la mezcla.

2.5.7 Conductividad específica

De una solución de electrolito es una medida de su capacidad para conducir la electricidad. Las medidas de conductividad se utilizan de forma rutinaria en muchas aplicaciones industriales y medioambientales como un método rápido, barato y fiable de medir el contenido iónico en una solución.

2.5.8 Agua destilada

Es aquella sustancia cuya composición se basa en la unidad de moléculas de H_2O y ha sido purificada o limpiada mediante la destilación.

2.5.9 NTP

Es una Norma Técnica Peruana, en la que se documentan y establecen especificaciones y requisitos de calidad para mantener estandarizado los productos, procesos y servicios.

2.5.6 USP

Es la farmacopea oficial de los Estados Unidos , es una organización sin fines de lucro que posee marca registra y derechos de autor , esta su publica todos los años. La USP, establece por escrito normas de referencia para los medicamentos, los ingredientes alimentarios, suplementos dietéticos.

CAPITULO III METODOLOGÍA

3.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Es de tipo aplicado mediante el diseño experimental, ya que contiene un nivel aleatorio para la toma de las muestras para su procedimiento de selección, el tipo de enfoque es científico y sistemático.

Las muestras fueron recolectadas desde el mes de Junio a Noviembre del 2017 son muestras de color ámbar para jarabes líquidos orales de capacidad de 100mL y 120 mL.

Cada mes se realizó una compra de 30 frascos, que finalmente se obtuvieron la cantidad de 180 frascos por cada fabricante de vidrio y de procedencia tanto nacional y extranjera (China). Las muestras de procedencia colombiana se adquirieron la cantidad de 13 jarabes por cada mes de procedencia del Laboratorio Genfar correspondientes a las oficinas farmacéuticas de las cadenas de Boticas Mifarma .

Se tomaron al azar 13 frascos, por cada fábrica y se realizaron 6 ensayos iguales siendo un total de 78 frascos por fábrica tomalos al azar para poder realizar el procedimiento de alcalinidad.

Una vez obtenidos estos frascos se mantienen en un lugar limpio y envueltos en una caja o bolsa para poder evitar contaminación con el polvo.

Este procedimiento se realizó en dos días:

1º día: Lavado y pulverización de los frascos obteniendo la cantidad desea según NTP.

2º día: Realizar el Secado, Autoclavado y determinación de alcalinidad con H_2SO_4 .

Para la obtención de resultados finales se envió un estadista.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Unidad De Muestra Esta constituido por los envases de vidrios tipo III incoloros o de color ámbar, usados para envasar especialidades farmacéuticos líquidos de uso oral, las cuales se han recolectado en los almacenes de las fábricas de frascos.

Muestreo: esta parte de nuestro trabajo se realizó entre los meses de JUNIO - NOVIEMBRE DEL 2017 con la compra de los envases de tres empresas nacionales y dos empresas extranjeras.

Técnica De Muestreo Se designo las muestras y se procedió a distribuir (distribuyo) las muestras basadas en las normas técnicas peruanas vigentes por el Instituto Nacional de Calidad (INACAL).

- NTP N° 332.009 Envases de vidrio. Muestreo
- NTP ISO 2859-2 Procedimientos de muestreos para inspección por atributos. Parte 2: Planes de muestreo clasificados por calidad límite (CL) para inspección de lotes aislados

Técnicas de procesamiento, análisis de datos

TABLA 02: Selección de frascos fábrica CHEIRL

ENVASES VIDRIO N° MUESTRA	TAMAÑO DE LOTE	CAPACIDAD DE LLENADO mL.	COLOR	N° DE UNIDADES POR MUESTRA
1	30	100	ámbar	13
2	30	100	ámbar	13
3	30	100	ámbar	13
4	30	100	ámbar	13
5	30	100	ámbar	13
6	30	100	ámbar	13

FUENTE: Tablas de muestreo de NTP 332.009: 1979 (revisada 2013)

Frascos de vidrio tipo III empleados para envasar especialidades farmacéuticas líquidos orales procedentes de la empresa Comercial Huanca CHEIRL. Por muestra, tamaño de lote, capacidad de llenado, color y numero de envases a tomar. Año 2017

En la presente tabla se observa que se han tomado 6 muestras de envase tipo III de capacidad de 100 mL. Estas muestras se han comprado dentro de los meses de junio – noviembre del 2017 correspondientes a diferentes lotes de producción.

Se puede apreciar que se han tomado 13 envases para cada muestra de acuerdo a la tabla de muestreo que nos indica la Norma Técnica Peruana. En total para la empresa Comercial Huanca EIRL. Se trabajó 78 muestras de vidrio de color ámbar.

TABLA 03: Selección de frascos fábrica Peruvian Glas

ENVASES VIDRIO N° MUESTRA	TAMAÑO DE LOTE	CAPACIDAD DE LLENADO mL.	COLOR	N° DE UNIDADES POR MUESTRA
1	30	120	ámbar	13
2	30	120	ámbar	13
3	30	120	ámbar	13
4	30	120	ámbar	13
5	30	120	ámbar	13
6	30	120	ámbar	13

FUENTE: Tablas de muestreo de NTP 332.009: 1979 (revisada 2013)

Fascos de vidrio tipo III empleados para envasar especialidades farmacéuticas líquidos orales procedentes de la empresa Peruvian Glas. Por muestra, tamaño de lote, capacidad de llenado color y numero de envases a tomar. Año 2017

En la presente tabla se observa que se han tomado 6 muestras de envases de vidrio tipo III de capacidad de 120 mL. Estas muestras han sido compradas dentro de los meses de junio – noviembre del 2017 correspondientes a diferentes lotes de producción.

Se puede apreciar que se han tomado 13 envases para la muestra de acuerdo a la tabla de muestreo que nos indica la Norma Técnica Peruana. En total para la empresa Corporación Peruana de Vidrio SRL. Se trabajó 78 muestras de vidrio de color ámbar.

TABLA 04: Selección de frascos fábrica Ecoglas

ENVASES VIDRIO N° MUESTRA	TAMAÑO DE LOTE	CAPACIDAD DE LLENADO mL.	COLOR	N° DE UNIDADES POR MUESTRA
1	30	100	ámbar	13
2	30	100	ámbar	13
3	30	100	ámbar	13
4	30	100	ámbar	13
5	30	100	ámbar	13
6	30	100	ámbar	13

FUENTE: Tablas de muestreo de NTP 332.009: 1979 (revisada 2013)

Fascos de vidrio tipo III empleados para envasar especialidades farmacéuticas líquidos orales procedentes de la fábrica Ecoglas por muestra, tamaño de lote, capacidad de llenado, color y número de envases a tomar. Año 2017

En la presente tabla se observa que se han tomado 6 muestras de envase tipo III de capacidad de 100 mL. Estas muestras se han comprado dentro de los meses de junio – noviembre del 2017 correspondientes a diferentes lotes de producción.

Se puede apreciar que se han tomado 13 envases para la muestra de acuerdo a la tabla de muestreo que nos indica la Norma Técnica Peruana. En total para la empresa Ecoglass se trabajó 78 muestras de vidrio de color ámbar.

TABLA 05: Consolidado de tamaño de muestra fábrica nacional

FABRICAS NACIONALES DE VIDRIO	MUESTRAS TOMADAS					
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
"EMPRESA CHEIRL"	13	13	13	13	13	13
"EMPRESA PERUVIAM"	13	13	13	13	13	13
"EMPRESA ECOGLAS"	13	13	13	13	13	13

FUENTE: Tablas de muestreo de NTP 332.009: 1979 (revisada 2013)

Número de frascos de vidrio tipo III para envasar especialidades farmacéuticas líquidos orales que son producidas por: 3 empresas nacionales y tomadas según cada muestreo. Año 2017

En la tabla se presenta a las 3 empresas nacionales productoras de envases de vidrio tipo III en las cuales se han realizado los muestreos respectivos en 6 oportunidades, tomando 13 muestras de cada una, haciendo un total de 234 envases de vidrio procedentes de la industria nacional para la realización de los ensayos analíticos.

TABLA 06: Selección de frascos de fábrica de China

ENVASES VIDRIO N° MUESTRA	CAPACIDAD DE LLENADO mL.	COLOR	N° DE UNIDADES POR MUESTRA
1	100	ámbar	13
2	100	ámbar	13
3	100	ámbar	13
4	100	ámbar	13
5	100	ámbar	13
6	100	ámbar	13

FUENTE: Tablas de muestreo de NTP 332.009: 1979 (revisada 2013)

Frascos de vidrio tipo III empleados para envasar especialidades farmacéuticas líquidos orales procedentes de fábricas extranjeras: China; por muestra, según capacidad de llenado, color y número de envases a tomar. Año 2017

En la tabla se presenta a los envases de procedencia extranjera CHINA; se puede observar que se han obtenido 6 muestras de 13 envases de vidrio color ámbar con una capacidad de 100 mL. Para cada muestra.

TABLA 07: Selección de frascos de fábrica extranjera de Colombia

ENVASES VIDRIO N° MUESTRA	CAPACIDAD DE LLENADO mL.	COLOR	N° DE UNIDADES POR MUESTRA
1	120	Ámbar	13
2	120	Ámbar	13
3	120	Ámbar	13
4	120	Ámbar	13
5	120	Ámbar	13
6	120	Ámbar	13

FUENTE: Tablas de muestreo de 332.009: 1979 (revisada 2013)

Frascos de vidrio tipo III empleados para envasar especialidades farmacéuticas líquidos orales procedentes de fabricas extranjeras: colombia; por muestra, según capacidad de llenado, color y número de envases a tomar. Año 2017

En la tabla se presenta a los envases de procedencia extranjera COLOMBIA; se puede observar que se han obtenido 6 muestras de 13 envases de vidrio color ámbar con una capacidad de 120 mL. Para cada muestra.

Estos frascos fueron adquiridos dentro de los meses de junio – noviembre del 2017.

TABLA 08: Consolidado por de tamaño de muestra fábrica extranjera

FABRICAS EXTRANJERA S DE VIDRIO	MUESTRAS TOMADAS					
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
CHINA	13	13	13	13	13	13
COLOMBIA	13	13	13	13	13	13

FUENTE: Tablas de muestreo de 332.009: 1979 (revisada 2013)

Número de frascos de vidrio tipo III para envasar especialidades farmacéuticas líquidos orales que son producidas por: 2 fabricas extranjeras y tomadas según cada muestreo. Año 2017

En la tabla se presenta a 2 fábricas de procedencia extranjera, de China y Colombia que producen envases de vidrio tipo III para productos farmacéuticos líquidos orales.

Para ambas fábricas se han obtenido 6 muestras de 13 envases de color ámbar con capacidad de 100 mL. para la empresa China y de 120 mL para la empresa colombiana.

Los envases de procedencia China se obtuvieron a través de la empresa Amfa Vitrium y los de procedencia colombiana a través de cadena de boticas Mifarma pertenecientes a Laboratorio Genfar Colombia.

Se ha trabajado un total de 156 envases de vidrio de procedencia extranjera para la realización de los ensayos analíticos.

3.3 EQUIPOS, MATERIALES Y REACTIVOS

Materiales E Instrumentos

- ✓ Mortero y pilón de acero inoxidable
- ✓ Martillo
- ✓ Matraz de Erlenmeyer
- ✓ Balanza
- ✓ Imán
- ✓ Papel Glacine
- ✓ Tamiz N° 20, N° 40 y N° 50
- ✓ Probeta de 100 mL.
- ✓ Tubos de ensayo
- ✓ Beaker

Reactivos

- ✓ Agua destilada: esta agua debe cumplir las siguientes condiciones:
 - Estar exentas de gases disueltos y de metales pesados
 - Tener una conductividad específica de 0.5 u a 1.0 u
 - Deberá ser neutra frente al rojo de metilo
- ✓ Acetona
- ✓ Solución de ácido sulfúrico 0.02 N
- ✓ Solución de rojo de metilo

Equipos De Laboratorio

- ✓ Autoclave, que debe mantener un T° de $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ equipado con un termómetro registrador, manómetro.
- ✓ Balanza analítica de sensibilidad de 0.1mg
- ✓ Estufa , que permita una desecación a 140°C
- ✓ Agitador

3.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL:

1. Lavar los envases de vidrio con agua destilada tomados al azar y llevarlos a secar completamente.
2. Se llevan a una balanza los frascos para poder obtener el peso real de cada frasco de vidrio.
3. Se trituran los envases de vidrio con ayuda de un martillo para poder obtener fragmentos de más o menos 25mm.
4. Aproximadamente 100g de estos fragmentos se dividen en tres porciones iguales colocar una porción en el mortero de acero, se muele hasta que la porción este prácticamente en polvo y vaciar a los tamices N° 20 , 40 y 50 . Repetir la operación con las 2 porciones restantes.
5. Sacudir los tamices por 5 minutos luego se regresa el vidrio que queda en los tamices N° 20 y N°40 al mortero para volver a triturar y tamizar. Repetir esta operación.
6. Transferir la porción retenida en el tamiz N°50 que debe pesar un exceso de 10g a un envase cerrado y se lleva a un secador hasta que se realice el ensayo.

7. Verter el contenido del frasco a un papel glacine, y pasar un imán para remover las partículas de hierro que se pueden haber introducido durante la molienda.
8. Transferir la muestra libre de hierro a un Erlenmeyer y se lava con seis porciones con acetona de 30 mL cada una, agitando cada vez durante 30 segundos y decantando cuidadosamente.
9. Se seca el Erlenmeyer durante 20 minutos a 140 °C se enfria y se pesa su contenido en un pesafiltro.
10. Se transfiere 10g de la muestra a un Erlenmeyer , que debe haber sido previamente preparado de la siguiente manera:
Se llena con agua destilada y se coloca en baño de agua a 90°C durante 24 h o a 121°C durante 1 h.
11. Se le adiciona 50 mL de agua destilada
12. Igualmente a otro Erlenmeyer también preparado pero sin muestra, se adiciona 50 mL de la misma agua; este servirá como blanco.
13. Se tapan los Erlenmeyer y se colocan en la autoclave, que se cierra firmemente dejando abierta la válvula de desahogo.
14. Se calienta hasta que el vapor escape vigorosamente por la válvula manteniendo el calentamiento por 10 minutos más.
15. Se cierra la válvula de desahogo y se regula la temperatura de manera que ascienda 1°C por minuto hasta que alcance 121°C; esta operación debe durar de 19 min a 23min.

16. Se mantiene la temperatura en $121^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante 30 min contados a partir del momento en que se alcanzó la referida temperatura.
17. Se reduce la temperatura de manera que la autoclave se enfrie a un ritmo de 0.5°C por minuto y llegue a presión atmosférica de 38 min a 46 min, cuidando de abrir la válvula de desahogo en el momento adecuado para evitar la formación de vacío.
18. Se enfría los Erlenmeyer con un chorro de agua, se decanta el agua pasándola a vasos de precipitados perfectamente limpios y secos y se lava el residuo con 4 porciones de agua destilada de 15 mL cada una las que se agregan al líquido decantado contenido con el vaso precipitado.
19. Se adiciona 5 gotas de la solución de rojo de metilo y se titula inmediatamente con solución de 0.02 N de ácido sulfúrico.
20. Si se supone que la cantidad de ácido sulfúrico 0.02N será inferior a 10 mL se usará un microbureta.
21. Se titula de igual manera el blanco , restándose el gasto al de la muestra

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados

TABLA 09: Valoración según el consumo de H₂SO₄ fábrica nacional

ALCALINIDAD DE ENVASES DE VIDRIO TIPO III USP ELABORADOS POR LAS FABRICAS NACIONALES :CHEIRL-PERUVIAN Y ECOGLAS				
FABRICAS NACIONALES	CODIGO DE MUESTRA	VALORACION SEGÚN EL CONSUMO DE H ₂ SO ₄ 0.02 N		
		1	2	3
CHEIRL	CH-001	6,2	6,0	6,1
	CH-002	6,3	6,2	6,3
	CH-003	5,4	5,3	5,1
	CH-004	6,0	5,9	6,0
	CH-005	6,2	6,1	6,1
	CH-006	6,5	6,4	6,5
PERUVIAN	P-001	5,8	5,8	5,9
	P-002	5,3	5,2	5,1
	P-003	6,0	5,9	5,9
	P-004	5,8	5,7	5,8
	P-005	5,9	6,0	6,0
	P-006	5,8	5,8	5,9
ECO GLAS	E-001	6,5	6,5	6,4
	E-002	7,0	7,0	6,9
	E-003	6,4	6,7	6,4
	E-004	6,5	6,7	6,6
	E-005	6,9	6,8	6,8
	E-006	7,0	7,0	6,8

FUENTE: Propio

Alcalinidad en frascos de vidrio tipo III, utilizados para envasar especialidades farmaceuticas liquidas orales mediante la prueba de vidrio pulverizado elaborado por las fábricas nacionales: comercial huanca eirl. (Cheirl); corporacion peruana de vidrio srl. (Peruvian) y Ecoglas: por muestra según valoraciones realizadas. Año 2017

TABLA 10: Valoración según el consumo de H₂SO₄

ALCALINIDAD DE ENVASES DE VIDRIO TIPO III USP ELABORADOS POR LAS FÁBRICAS EXTRANJERAS DE COLOMBIA Y CHINA				
FÁBRICAS EXTRANJERAS	CODIGO DE MUESTRA	VALORACIÓN SEGÚN EL CONSUMO DE H ₂ SO ₄ 0.02 N		
		1	2	3
COLOMBIA	EC-001	5,1	5,0	4,9
	EC-002	4,7	4,9	5,0
	EC-003	5,9	5,9	5,8
	EC-004	4,8	4,9	4,9
	EC-005	5,0	5,1	5,2
	EC-006	5,1	5,1	5,1
CHINA	EA-001	5,0	4,8	5,0
	EA-002	4,9	4,9	4,7
	EA-003	5,1	5,0	4,8
	EA-004	5,0	4,6	4,9
	EA-005	5,3	5,0	5,1
	EA-006	4,9	4,9	5,2

FUENTE: Propio

Alcalinidad en frascos de vidrio tipo III USP, utilizados para envasar especialidades farmacéuticas líquidas orales mediante la prueba de vidrio pulverizado de 2 fábricas extranjeras: Colombia y China: por muestra según valoraciones realizadas. En el 2017

TABLA 11: Promedio de alcalinidad por muestra nacional y extranjero

PROCEDENCIA	FÁBRICAS	PROMEDIOS DE ALCALINIDAD DE CADA MUESTRA (en mL de H ₂ SO ₄ 0,02N)					
		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
NACIONAL	CHEIRL	6.10	6.27	5.27	5.97	6.13	6.47
	PERUVIAN GLAS	5.83	5.20	5.93	5.77	5.97	5.83
	ECOGLAS	6.47	6.97	6.50	6.60	6.83	6.93
EXTRANJERAS	COLOMBIA	5.00	4.87	5.87	4.87	5.10	5.10
	CHINA	4.93	4.83	4.97	4.83	5.13	5.00

FUENTE: Propio

Tabla comparativo de la alcalinidad en los frascos de vidrio tipo III USP utilizados para envasar especialidades farmacéuticas líquidas orales elaborados por las fábricas nacionales y dos extranjeras como referencia, según promedios obtenidos de cada muestra. En el 2017

TABLA 12: Promedio de alcalinidad por fábrica nacional

Fábricas	Promedio de la alcalinidad según consumo de H ₂ SO ₄ 0,02N (en mL)
CHEIRL	6
PERUVIAN	5,8
ECOGLAS	6,7

Fuente: propio

Alcalinidad en frascos de vidrio tipo III USP, mediante la prueba de vidrio pulverizado de las fábricas nacionales productoras de envases farmacéuticos: por fábrica, según su promedio. En el 2017

TABLA 13: Promedio de alcalinidad por fábrica extranjera

Fábricas	Promedio de la alcalinidad según consumo de H ₂ SO ₄ 0.02N (en mL)
COLOMBIA	5.1
CHINA	5.0

FUENTE: Propio

Alcalinidad en frascos de vidrio tipo III USP, utilizados para envasar especialidades farmacéuticas líquidas orales mediante la prueba de vidrio pulverizado de dos fábricas extranjeras: por fábrica según su promedio. Año 2017

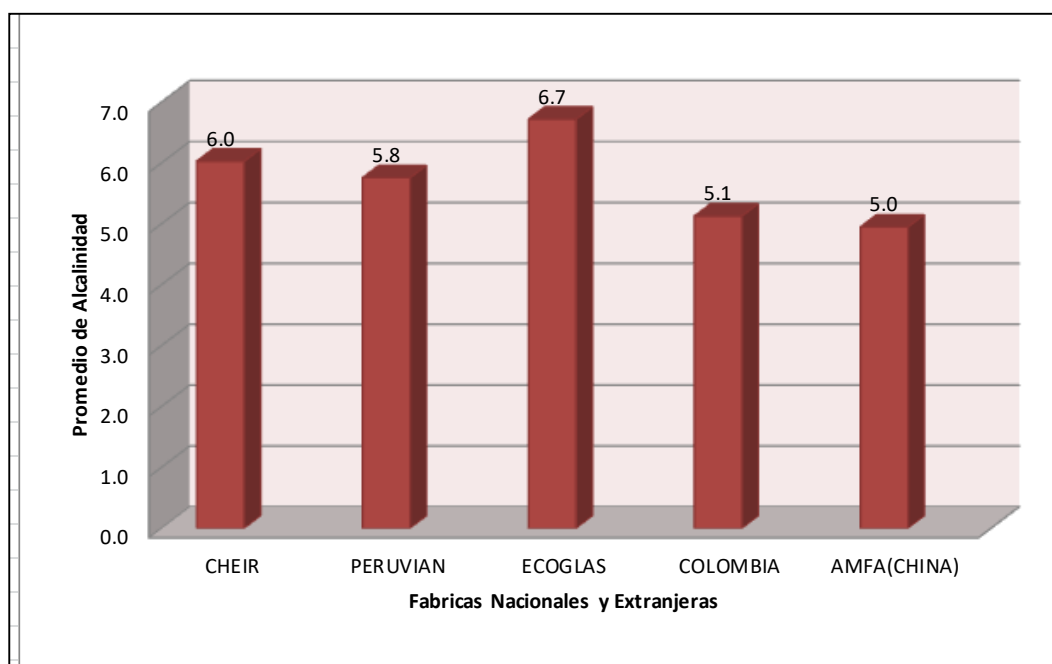


Fig. 04 Promedio de alcalinidad elaborados por las fábricas nacionales y extranjeras tomados de las tablas 12 y 13

TABLA 14: Redondeo de promedio de alcalinidad de fábrica nacional y extranjera

PROCEDENCIA	FÁBRICAS	PROMEDIOS DE ALCALINIDAD DE CADA MUESTRA (en mL de H_2SO_4 0,02N)					
		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
NACIONAL	CHEIRL	6.1	6.3	5.3	6.0	6.1	6.5
	PERUVIAN GLAS	5.8	5.2	5.9	5.8	6.0	5.8
	ECOGLAS	6.5	7.0	6.5	6.6	6.8	6.9
EXTRANJERAS	COLOMBIA	5.0	4.9	5.9	4.9	5.1	5.1
	CHINA	4.9	4.8	5.0	4.8	5.1	5.0

FUENTE: Propia

Tabla comparativo de la alcalinidad de los frascos de vidrio tipo III USP, utilizados para envasar especialidades farmacéuticas líquidas orales elaborados por las fábricas nacionales y extranjeras como referencia, según promedios obtenidos de cada muestra. Año 2017

TABLA 15: Límite de Confiabilidad en la fábrica CHEIRL

MUESTRAS	Promedio según consumo de H ₂ SO ₄ -0.02N(en mL)	Límites de confiabilidad al 90%	
		Prom. +t*S/Raiz cuadra(n)	Prom. - t*S/Raiz cuadra(n)
CH-001	6.1	6.3	5.9
CH-002	6.3	6.4	6.2
CH-003	5.3	5.5	5.0
CH-004	6.0	6.1	5.9
CH-005	6.1	6.2	6.0
CH-006	6.5	6.6	6.4

FUENTE: Propia

Tabla comparativo del promedio de la alcalinidad en envases de vidrio tipo III USP, mediante la prueba de vidrio pulverizado correspondiente a la fábrica nacional Comercial Huanca EIRL. (CHEIRL): por límites de confiabilidad $p=0.10$ (90%de confianza), según cada muestra. Año 2017

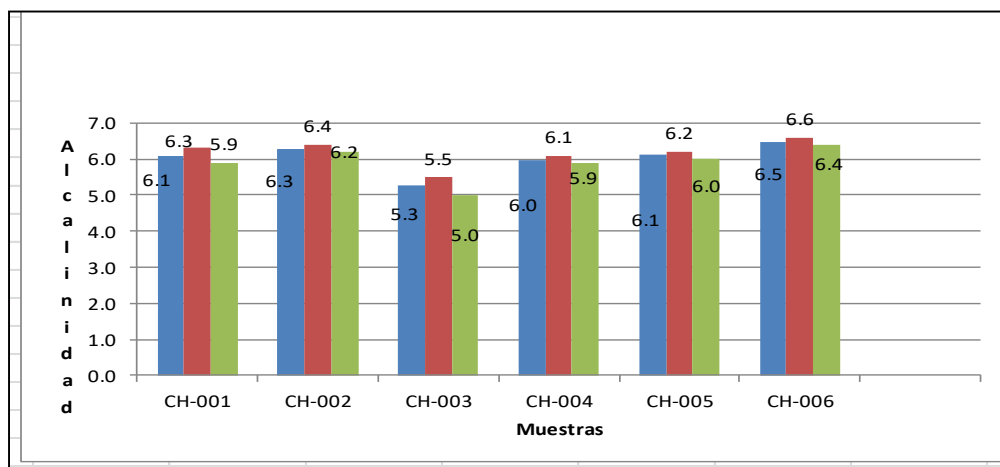


Fig 05 Promedio de alcalinidad en frascos de la fábrica (CHEIRL)

Nota al gráfico:

Barra azul: promedio

Barra roja: límite superior de confianza

Barra verde: límite inferior de confianza.

TABLA 16: Límite de confiabilidad en fábrica Peruvian Glas

MUESTRAS	Promedio según consumo de H ₂ SO ₄ -0.02N(en mL)	Limites de confiabilidad al 90%	
		Prom. +t*S/Raiz cuadr(n)	Prom. - t*S/Raiz cuadr(n)
P-001	5.8	5.9	5.7
P-002	5.2	5.4	5.0
P-003	5.9	6.0	5.8
P-004	5.8	5.9	5.7
P-005	6.0	6.1	5.9
P-006	5.8	5.9	5.7

FUENTE: Propio

Tabla comparativo del promedio de la alcalinidad en frascos de vidrio tipo III usp, mediante la prueba de vidrio pulverizado correspondiente a la fábrica nacional corporacion peruana de vidrio srl. (Peruvian): por límites de confiabilidad $p=0.10$ (90%de confianza), según cada muestra. año 2017

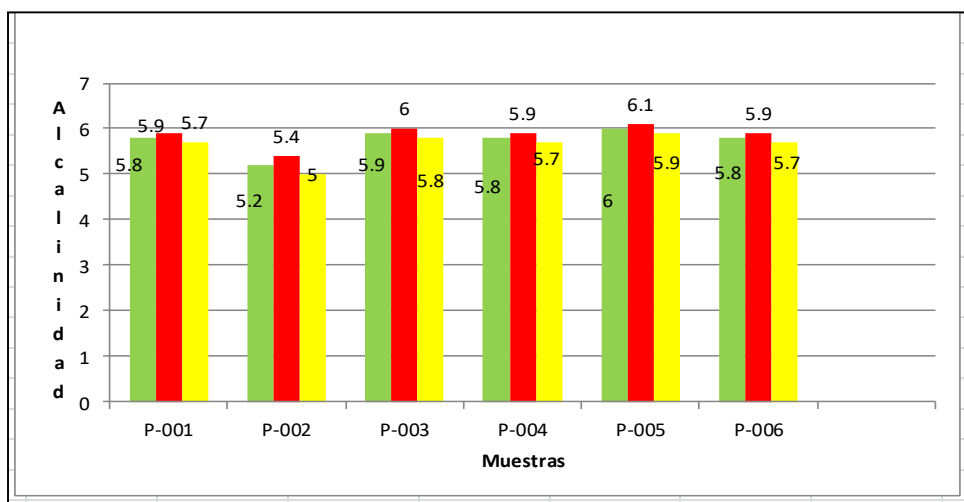


Fig.06. Promedio de alcalinidad en frascos de fábrica Peruvian Glas,

Nota al gráfico:

Barra verde: promedio

Barra roja: límite superior de confianza

Barra amarilla: límite inferior de confianza

TABLA 17: Límite de confiabilidad de la empresa Ecoglas

MUESTRAS	Promedio según consumo de H_2SO_4 -0.02N(en mL)	Límites de confiabilidad al 90%	
		Prom. +t*S/Raiz cuadra(n)	Prom. - t*S/Raiz cuadra(n)
E-001	6.5	6.6	6.4
E-002	7.0	7.1	6.9
E-003	6.5	6.8	6.2
E-004	6.6	6.8	6.4
E-005	6.8	6.9	6.7
E-006	6.9	7.1	6.7

FUENTE: Propio

Tabla comparativo del promedio de la alcalinidad en frascos de vidrio tipo III USP, mediante la prueba de vidrio pulverizado correspondiente a la fábrica Ecoglas: por límites de confiabilidad $p=0.10$ (90%de confianza), según cada muestra. Año 2017

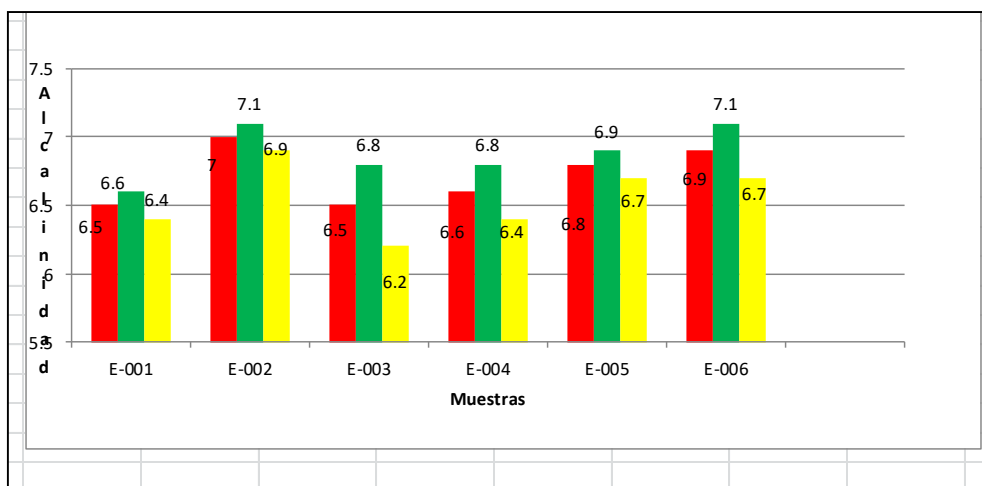


Fig.07. Promedio de alcalinidad en frascos a la fabrica eco glas

Nota al gráfico:

Barra roja: promedio

Barra verde: límite superior de confianza

Barra amarilla: límite inferior de confianza

TABLA 18: Límite de confiabilidad de fábricas extranjeras

	Promedio según consumo de H ₂ SO ₄ -0.02N(en mL)	Límites de confiabilidad al 90%	
COLOMBIA	5.1	5.3	5
CHINA	5	5.2	4.7

FUENTE: Cuadro 13

Tabla comparativo del promedio de la alcalinidad en envases de vidrio tipo III USP, mediante la prueba de vidrio pulverizado correspondiente a las fábricas extranjeras de China y Colombia: por límites de confiabilidad $p=0.10$ (90% de confianza), según cada fábrica. Año 2017

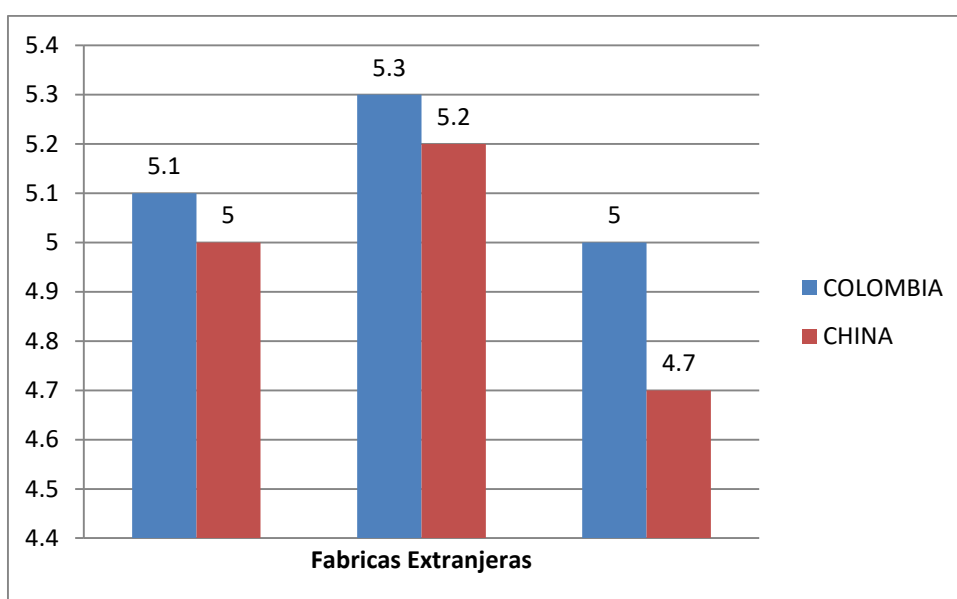


Fig.08. Promedio de alcalinidad en frascos de la fábrica extranjeras

4.2. DISCUSIONES :

1. En la tabla 09 el valor de menor alcalinidad corresponde a las empresas CHEIRL y PERUVIAN GLAS con 5.1 mL de H₂ SO₄ 0.02N correspondientes a las muestras CH-003 y P-002 respectivamente. El valor de mayor alcalinidad se registra en las muestras EC-002 y E-006 de la empresa ECOGLAS con 7.0 mL de H₂ SO₄ 0.02 N. Sin embargo cumple con lo establecido con la NTP 332.002.

2. Se identificó que en la tabla 10 el valor de menor de alcalinidad corresponde a la muestra EA-004 de China con 4.6 mL de H_2SO_4 0.02 N. El valor de mayor alcalinidad se registra en la muestra EC-003 de Colombia con 5.9 mL. De H_2SO_4 0.02 N.

3. En la tabla 11 se observa en la tabla que el menor promedio de las fábricas nacionales lo registra PERUVIAN GLAS con 5.20 mL de H_2SO_4 0.02 N, el cual corresponde a la muestra 2, mientras que el menor promedio para las fábricas extranjeras lo registra la empresa China con 4.83 ml. de H_2SO_4 0.02 N en las muestras 2 y 4.

El mayor promedio registrado por la industria nacional es de 6.97 de H_2SO_4 -0.02 N en la muestra 2 de la fábrica nacional ECO GLAS. Para la industria extranjera el mayor promedio es de 5.87 mL de H_2SO_4 0.02 N de la fábrica de Colombia.

4. Se utilizó la herramienta estadística de T Student para poder determinar la confiabilidad de los resultados. Por lo tanto se considera una probabilidad del 90% de confianza ($p=0.10$) y se asume un error estándar del promedio igual a $\text{desv. standar}/\text{raíz cuadr.}(n)$, por lo tanto los límites de confiabilidad se realizan tomando como base un valor $t=2.92$

5. En la tabla 15 se puede verificar que el mayor promedio que registra esta fábrica es de 6.5 y pertenece a la muestra 6 y el menor promedio que registra esta fábrica es de 5.3 y la presenta la muestra 3. Por lo tanto se puede decir que; el límite superior máximo de confianza es de 6.6 mL y pertenece a la muestra 6 y el límite inferior mínimo de confianza es de 5.0 mL y pertenece a la muestra 3.

En la tabla se presentan promedios y límites de confiabilidad de la fábrica nacional PERUVIAN GLAS, en el cual se observan los siguientes aspectos:

6. En la tabla 16 se puede determinar que el mayor promedio que registra esta fábrica es de 6.0 y pertenece a la muestra 5 y el menor promedio que registra esta fábrica es de 5.2 y la presenta la muestra 2.

Por lo que se determina que el límite superior máximo de confianza es de 6.1 mL y pertenece a la muestra 5. Mientras que el límite inferior mínimo de confianza es de 5.0 mL. Y pertenece a la muestra 2.

7. En la tabla 17, se determino que el límite superior máximo de confianza es de 7.1 mL y pertenece a las muestras 2 y 6 mientras que el límite inferior mínimo de confianza es de 6.2 mL y pertenece a la muestra 3.

8. En la tabla 18 el mayor promedio lo registra la fábrica de Colombia con 5.3 mL. Y el menor promedio lo registra la fábrica china con 4.7 mL.

Estos valores promedios de cada fábrica al relacionarlos con sus límites de confiabilidad nos muestran lo siguiente:

En la fábrica de Colombia su promedio oscila entre 5.0 a 5.3 mL. De H_2SO_4 0.02 N

En la fábrica de China el promedio oscila entre 4.7 ml. y 5.2 ml. ,presentando un promedio más bajo que en la industria nacional.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. No existe diferencia de alcalinidad entre los envases de vidrio tipo III utilizados en la industria nacional elaborada por Peruvian Glas, CHEIRL, ECOGLAS y los extranjeros elaborados por China y Colombia, ya que los niveles de alcalinidad están en lo permitido según la USP y NTP.
2. Los controles físicos y químicos se cumplen según los establecido en las normativas vigentes.

5.2 Recomendaciones

1. Segun las exigencias que en estos tiempos nos encontramos cada fábrica debe contar con su área de control para que realizarse mejor los ensayos respectivos segun la NTP o USP vigentes.
2. Realizar inspecciones inopinadas de las autoridades correspondientes con el fin de supervisar que las fábricas tengan su documentacion de calidad actualizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandez J.M, El vidrio. Consejo de Superior de Investigaciones Científicas Sociedad Española de Ceramica y Vidrio. Madrid 2003.
2. Rodriguez I. T. Material de Acondicionado Primario de Medicamentos. Madrid 2014
3. Jorge Sandoval Sulca. Aplicación de las tecnologías limpias para la fabricación de envases de vidrio en el Perú. 2014 Lima
4. Se puede revisar la siguiente publicación en el presente link <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181643224018>
5. Se puede revisar la siguiente publicación en el presente link http://www.tesis.uchile.cl/tesis/uchile/2005/gonzalez_c/sources/gonzalez_c.pdf
6. Se puede revisar la siguiente publicación en el presente link <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/8731>
7. Kalpakjian Serope y Schmid Steven. Manufacturas, Ingeniería y Tecnología . Cuarta edición. Mexico 2002.
8. United States Pharmacopeia USP 40 Estados Unidos 2017.
9. Tejada G.R. Efectos en la resistencia a la compresión al reemplazar porcentualmente cemento por vidrio molido las mezclas de hormigón. Cajamarca 2014.

10. Eugenio Muñoz Camacho y Mario Grau Ríos . Ingeniería Química .Universidad Nacional de Educacion a distancia . Madrid 2013.
11. Daniel C. Harris. Análisis químico cuantitativo. Editorial reverté. Barcelona 2007.
12. Pedro Yarasca P. Control de calidad de la resistencia química de los envases de vidrio. ICA 1991.
13. Murali Dharan . Control de calidad en los laboratorios clínicos. Editorial Reverte. España 2002.
14. Francisco J. Pancorbo. Corrosión, degradación y envejecimiento de los materiales empleados en la edificación. Ediciones Tecnicas Mancorbo. Barcelona 2011.
15. Jesus Caum Aregay, Joan Salvado Arques, Marta Fransoy Bel. Tecnología Óptica. Ediciones UPC Barcelona 1996.
16. William D. Callister . Introducción a la Ciencia y a la Ingeniería de los materiales 1. Editorial Reverte Barcelona 2007.
17. Alfonso R. Gennaro Remington Farmacia. Editorial Médica Panamericana. Argentina 2003 Tomo .1
18. F. Burriel Marti , F. Lucena Conde, S. Arribas Jimeno, J. Hernandez Mendez. Química Analítica Cualitativa España 2008.

19. Estudio Analítico comparativo de los recipientes de vidrio de fabricación nacional para aplicación farmacéutica
<http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V1N2P68-107.pdf>
20. Se puede revisar la siguiente publicación en el presente link
https://books.google.com.pe/books?id=h1_C8auTwWEC&pg=PA457&lp g=PA457&dq=vidrios+de+color+y+opalinios&source=bl&ots=ygMYn9cPb A&sig=vlJhqndg1yokUbrW5ZudQA-1gxA&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiXzKzWvKvZAhULuVkKHZ5ZCg4Q6AEIcDAM#v=onepage&q=vidrios%20de%20color%20y%20opalinios&f=false
21. Se puede revisar la siguiente publicación en el presente link en
Veronica Martinez: <https://www.acfah.org/farmacotecnia/envases1.php>
22. Se puede revisar la siguiente publicación en el presente link
http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_I/files/assets/basic-html/page254.html
23. NTP 332.002:1983 (revisada 2012) Envases de vidrio para productos farmacéuticos. Clasificación y determinación de la alcalinidad.
24. NTP 332.029: 1988 (revisada 2012) Envases de vidrio para la industria farmacéutica. Requisitos generales.
25. NTP 332.030:1988 (revisada 2012) Envases de vidrio. Frasco de vidrio normalizados de 120mL para la industria farmacéutica para uso oral y uso externo.

- 26.NTP332.032:1988 (revisada 2012) Envases de vidrio. Frascos de vidrio normalizados de 100 mL para la industria farmacéutica para uso oral y uso externo.
- 27.NTP 332.009: 1979 (revisada 2013) Muestreo.
- 28.NTP 332.010: 2015 Envases de vidrio Dimensiones y Medidas Sistema Internacional (SI)
- 29.NTP ISO 2859-2 1993 (revisada 2013) Procedimiento de muestreo para inspección por atributos. Parte 2: Planes de muestreo clasificados por calidad limite (CL) para inspección de lotes aislados.

ANEXOS

ANEXO 1: Matriz de consistencia

TITULO	PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	METOLOGIA
Efectos en la estabilidad por influencia de alcalinidad de envases de vidrio tipo III en los productos farmacéuticos: nacionales elaborados por Peruvian Glas, CHEIRL, Ecoglas y extranjeros elaborados por China y Colombia	<p>GENERAL:</p> <p>1.- ¿Cuáles son los efectos en la estabilidad por influencia de alcalinidad de envases de vidrio tipo III en los productos farmacéuticos nacionales elaborados por Peruvian Glas, Cheirl y Ecoglas; los extranjeros elaborados por China y Colombia?</p> <p>ESPECÍFICOS:</p> <p>1.- ¿Existirá diferencias de alcalinidad entre los envases de vidrio tipo III utilizados en la industria nacional elaborados por Peruvian Glas, Cheirl y Ecoglas ; los extranjeros elaborados por China y Colombia?</p> <p>2. ¿Los envases de vidrio tipo III de jarabes utilizados en la industria farmacéutica reúnen los controles físicos y químicos establecidos en la normativa vigente?</p>	<p>GENERAL:</p> <p>1. Determinar los efectos en la estabilidad por influencia de alcalinidad de envases de vidrio tipo III en los productos farmacéuticos nacionales elaborados por Peruvian Glas, Cheirl y Ecoglas; los extranjeros elaborados por China y Colombia</p> <p>ESPECÍFICOS:</p> <p>1.- Determinar diferencias de calidad entre los envases de vidrio tipo III utilizados para jarabes orales en la industria nacional y extranjera.</p> <p>2.- Determinar si la calidad físico-químico de los envases vidrio tipo III de jarabes orales nacionales y extranjeros cumplen con los parámetros exigidos en la normativa vigente .</p>	<p>GENERAL:</p> <p>1. Si influye los efectos en la estabilidad por alcalinidad de envases de vidrio tipo III en los productos farmacéuticos nacionales elaborados por Peruvian Glas, Cheirl y Ecoglas; los extranjeros elaborados por China y Colombia</p> <p>ESPECÍFICOS:</p> <p>1.- Si existe diferencias de alcalinidad entre los envases de vidrio tipo III utilizados en la industria nacional elaborados por Peruvian Glas, Cheirl y Ecoglas; los extranjeros elaborados por China y Colombia</p> <p>2.- La calidad fisicoquímica de los envases de vidrio tipo III de jarabes orales nacionales y extranjeros cumplen con lo exigido en la normativa vigente.</p>	<p>VI:</p> <p>Alcalinidad de los envases de vidrio</p> <p>VD:</p> <p>Efectos de estabilidad</p> <p>UA:</p> <p>Envases de jarabes Nacionales y extranjeros</p>	<p>VI:</p> <p>1. Pruebas Físicas</p> <p>2. Pruebas Químicas</p> <p>VD:</p> <p>Rango de Alcalinidad</p>	<p>VI:</p> <p>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prueba de vidrio granulado ✓ Prueba de vidrio superficial <p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Peso ✓ Volumen ✓ Dimensiones (interior, exterior, profundidad). ✓ Color <p>VD:</p> <p>1. Hasta 8.5 mL de solución H2SO4 0.02N – Apto</p> <p>2. Más de 8.5 mL de solución H2SO4 0.02N – No apto</p>	<p>ENFOQUE:</p> <p>Cuantitativo, prospectivo y transversal</p> <p>DISEÑO:</p> <p>Experimental</p> <p>TIPO:</p> <p>Aplicado</p> <p>NIVEL:</p> <p>Aleatorio</p> <p>POBLACIÓN:</p> <p>Envases de vidrio nacional y extranjeros</p> <p>MUESTRA:</p> <p>3 fábricas nacionales y 2 extranjeras</p> <p>TÉCNICAS</p> <p>E</p> <p>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:</p> <p>Prueba de superficie</p> <p>ANALISIS DE DATOS:</p> <p>SPS 23</p> <p>Excel</p>



Fig.09 Vestimenta de protección



Fig.10 Pesado frasco por frasco



Fig. 11 Triturar los frascos en mortero de acero



Fig.12 Tamizar el vidrio molido



Fig.13 Quitar las partículas de fierro con un imán



Fig.14 Producto para titulación



Fig.15 Preparación del rojo de metilo



Fig.16 Titulación con 0.02N H_2SO_4